

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Arzneitherapiesicherheit des Universitätsklinikum Essen und des  
Klinikum Saarbrücken gGmbH

Untersuchung von Ursachen und Ausmaß unzureichender  
Arzneimitteltherapiesicherheit zum Zeitpunkt der  
Krankenhausaufnahme am Universitätsklinikum Essen – Analyse und  
Bewertung von Arzneimitteltherapierisiken und potenziell  
arzneimittelbedingten Schäden sowie Ableitung von Konsequenzen für  
die Routineversorgung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Stefanie van Bömmel-Wegmann  
aus Dormagen  
2013

Dekan: Herr Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. D. Grandt  
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. G. Wensing  
3. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. pol. J. Wasem

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 2014

## **I. Teile der Ergebnisse der vorgelegten Arbeit wurden auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt:**

### **Als Vortrag:**

- (1) Van Bömmel-Wegmann, S., Von Klüchtzner, W. (2010): Erkennen von Medikationsfehlern und –risiken bei Krankenhausaufnahme. 3. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie, Berlin
- (2) Van Bömmel-Wegmann, S. (2011): Charakterisierung von Ursachen und Ausmaß unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit an den Schnittstellen ambulanter und stationärer Versorgung und Entwicklung flächendeckend einsetzbarer Strategien zur Risikominimierung in der Routineversorgung. Fachbeiratstreffen zur Teilnahme an dem WHO-Projekt „Action on Patient Safety: High 5’s“, Bonn
- (3) Schneemann, H., Van Bömmel-Wegmann, S., Von Klüchtzner, W. (2011): Charakterisierung von Ursachen und Ausmaß unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit an den Schnittstellen ambulanter und stationärer Versorgung Erste Doktorandentagung der Universitätsklinikapotheken, Erlangen
- (4) Grandt, D., Van Bömmel-Wegmann, S., Von Klüchtzner, W.: Projektvorstellung des Projektes mit dem BMG Förderkennzeichen 2509 ATS 0021. Koordinierungsgruppe Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
- (5) Von Klüchtzner, W., Van Bömmel-Wegmann, S., Grandt, D. (2011): Ursachen und Ausmaß unzureichender AMTS an den Schnittstellen ambulanter und stationärer Versorgung. Entwicklung flächendeckend einsetzbarer Strategien zur Risikominimierung in der Routineversorgung. 10. Kongress des deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung, Köln

## **II. Studienberichte für das Bundesministerium für Gesundheit**

Die Promotion erfolgte im Kontext der vom Bundesministerium für Gesundheit geförderter Untersuchung unter dem Titel „Charakterisierung von Ursachen und Ausmaß unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit an den Schnittstellen ambulanter und stationärer Versorgung und Entwicklung flächendeckend einsetzbarer Strategien zur Risikominimierung in der Routineversorgung“ (Förderkennzeichen: 2509 ATS 002; Laufzeit 01.08.2009 – 31.01.2011; Leitung: Prof. Dr. med. Daniel Grandt, Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel, Dr. rer. nat. Hubert Schneemann. Teile der Ergebnisse der vorgelegten Arbeit wurden dem Bundesministerium im Rahmen der Zwischen- und Abschlussberichte mitgeteilt.

# 1 Inhalt

1	Einleitung .....	1
1.1	Arzneimitteltherapie in der sektorenübergreifenden Versorgung .....	1
1.2	Potenziell inadäquate Arzneimitteltherapie.....	2
1.3	Zielsetzung der Arbeit .....	5
2	Material und Methoden.....	6
2.1	Untersuchtes Patientenkollektiv .....	6
2.2	Patientenaufklärung und Einverständnis .....	7
2.3	Literaturrecherche.....	7
2.4	Anforderungen an eine Medikationsanamnese und -prüfung .....	10
2.4.1	Medikationsanamnese und -prüfung ohne elektronische Unterstützung .....	12
2.4.2	Elektronisch unterstützte Medikationsanamnese und -prüfung .....	15
2.5	Datenerhebung .....	17
2.6	Ermittlung und Beurteilung potenziell vermeidbarer Arzneimitteltherapierisiken .....	18
2.7	Ermittlung und Beurteilung potenziell arzneimittelbedingter Schäden.....	26
2.8	Beurteilung des Schädigungspotentials von Arzneimitteltherapierisiken.....	32
2.9	Statistik .....	33
3	Ergebnisse .....	34
3.1	Patientencharakteristika .....	34
3.2	Inhalte eines „best practice“ - Anamneseformats.....	39
3.2.1	Persönliche Patientenfaktoren .....	39
3.2.2	Arzneimittelparameter.....	41
3.2.3	Stufenkonzept in der „best-practice“-Medikationsanamnese .....	44
3.3	Vergleich einer Anamnese und -prüfung mit und ohne elektronische Unterstützung.....	46
3.4	Arzneimittelbedingte Risiken und potenziell arzneimittelbedingte Schäden bei Krankenhausaufnahme .....	48
3.4.1	Art der Arzneimitteltherapierisiken .....	48
3.4.2	Von Arzneimitteltherapierisiken betroffene Patienten.....	48

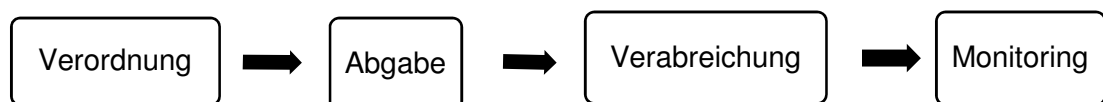
3.4.3	Art der potenziell arzneimittelbedingten Schäden .....	52
3.4.4	Von potenziell arzneimittelbedingten Schäden betroffene Patienten .....	55
3.5	Arzneimitteltherapierisiken und ihr Schädigungspotential .....	60
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	66
4	Diskussion .....	69
4.1	Inadäquate Arzneimitteltherapiesicherheit am Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung .....	70
4.1.1	Häufigkeit und Relevanz der beobachteten AMTS-Risiken .....	70
4.1.2	Häufigkeit und Relevanz potenziell arzneimittelbedingter Schäden .....	74
4.1.3	Schädigungspotential von Arzneimitteltherapierisiken .....	79
4.2	Bestmögliche Medikationsanamnese und -prüfung .....	80
4.3	Konsequenzen für die Routineversorgung .....	81
4.3.1	Bedeutung der Ergebnisse für die Entwicklung risikominimierender Strategien .....	81
4.3.2	Umsetzung der Anforderungen an eine bestmögliche Medikationsanamnese und -prüfung .....	83
5	Zusammenfassung .....	86
6	Literaturverzeichnis .....	87
7	Anhang .....	92
7.1	Erfassungsbogen einer "best-practise" Medikationsanamnese .....	92
7.2	Abkürzungsverzeichnis .....	94
8	Danksagung .....	95
9	Lebenslauf .....	96

Wird bei der Bezeichnung von Personengruppen, Gesundheitsberufen und anderen Kollektiven die männliche Form verwendet, so sind damit gleichermaßen Frauen und Männer gemeint. Die Verwendung der männlichen Form dient ausschließlich der besseren Lesbarkeit.

# 1 Einleitung

## 1.1 Arzneimitteltherapie in der sektorenübergreifenden Versorgung

Unter dem Begriff „Arzneimitteltherapie“ und seinem Synonym „Pharmakotherapie“ wird im allgemeinen Sprachgebrauch die „Behandlung von Krankheiten mithilfe von Arzneimitteln“ verstanden [www.duden.de]. Präzise betrachtet beschränkt sich die Anwendung von Medikamenten jedoch nicht auf die Heilung oder Linderung bereits bestehender Erkrankungen, sondern umfasst auch die Verhütung und die Erkennung von Krankheiten (z.B. Impfungen in der Prophylaxe und Kontrastmittel in der Diagnostik). Auch dienen Arzneimittel der Beeinflussung von Körperfunktionen und Zuständen des Körpers (z.B. hormonelle Arzneimittel) [www.abda.de]. Der Nutzen der Pharmakotherapie in der modernen Medizin ist immens. Diesem Nutzen stehen jedoch relevante Risiken der Arzneimitteltherapie gegenüber. Der Pharmakologe Gustav Kuschinsky fasste diesen Zusammenhang so zusammen, „[dass], wenn behauptet würde, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeige, der dringende Verdacht bestände, dass sie auch keine Hauptwirkung hätte“ [Kuschinsky 1975]. In der Arzneimitteltherapiesicherheitsforschung werden neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen die als unvermeidbare Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten, unerwünschte Ereignisse unterschieden, deren Auftreten als vermeidbar bei Berücksichtigung der anzuwendenden Regeln einzustufen ist [Bates et al. 1995b]. Die individuelle Abwägung des Nutzens gegenüber dem Risiko einer Arzneimitteltherapie ist eine zentrale Voraussetzung jeder medikamentösen Behandlung und stellt für den Behandler zugleich eine höchst anspruchsvolle Aufgabe dar, da für eine sichere Therapie eine möglichst vollständige Informationsgrundlage bezüglich des betroffenen Patienten und des betroffenen Arzneimittels notwendig ist. Diese Informationen müssen bei jedem Schritt des Medikationsprozesses erhoben und berücksichtigt werden (s. Abb. 1.1.1).



**Abbildung 1.1.1: Schematische Darstellung des Arzneimittelgebrauchs; Abbildung modifiziert nach Högger et al [2010]**

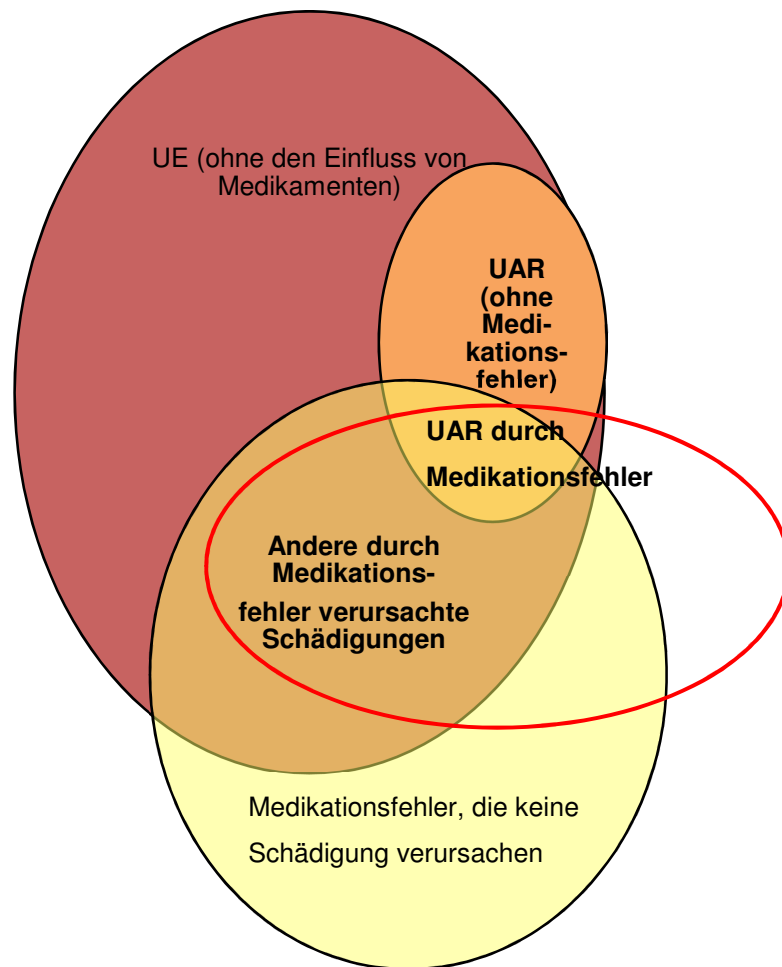
Eine besondere Problematik ergibt sich an Übergängen zwischen Versorgungsbereichen wie der Aufnahme aus dem ambulanten Bereich in ein Krankenhaus. Die

Erhebung aller für eine risikoarme und sichere Arzneimitteltherapie notwendigen Informationen aus dem ambulanten Bereich und ihre Berücksichtigung sind arbeitsintensiv und benötigt vielerorts nicht für diesen Zweck verfügbare Personalkapazität. Das Ausmaß unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit im Gesamtprozess der medikamentösen Therapie am Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung ist in Deutschland bisher nicht ausreichend untersucht worden. Die Arzneimitteltherapie in der sektorenübergreifenden Versorgung stellt nach Einschätzung des Sachverständigenrates für die Beurteilung der Entwicklung im Gesundheitswesen einen unzureichend risikokontrollierten Prozess dar. Der Entwicklung von Interventionen zur Risikominimierung sollte höchste Aufmerksamkeit geschenkt werden, da der Übergang zwischen Versorgungsbereichen es erfordert, bestehende Risiken und potenzielle Schäden zu erkennen und zu beheben. Es sind Untersuchungen zur Einschätzung des Risiko- und Schädigungsgrades sowie die Entwicklung standardisierter Vorgehensweisen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit notwendig.

## **1.2 Potenziell inadäquate Arzneimitteltherapie**

Das, was in der Arzneimitteltherapiesicherheitsforschung als potenziell inadäquate Arzneimitteltherapie definiert wird, ist je nach Fragestellung der Untersuchung unterschiedlich. Grundsätzlich ist eine Arzneimitteltherapie dann als potenziell inadäquat anzusehen, wenn ihr Risiko den Nutzen für den Patienten überwiegt und die Gefahr potenziell vermeidbarer arzneimittelbedingter Schäden besteht. Medikationsrisiken können an jedem der in Abbildung 1.1.1 dargestellten Einzelschritte auftreten. Die Ursachen sind vielfältig. Sie reichen von der Nichtbeachtung anerkannter Therapieleitlinien und patientenindividueller Faktoren wie der Organfunktion bis hin zu medikationsspezifischen Faktoren wie Interaktionen und Kontraindikationen. Als Folgen dieser Risiken der Arzneimitteltherapie resultiert eine Vielzahl potenziell arzneimittelbedingter Schäden. Die Arbeitsgruppe von Bates et al. hat diese Schäden, welche aus einer medizinischen Intervention mit einem Arzneimittel resultieren, bereits in einer Arbeit aus dem Jahr 1995 in unterschiedliche Kategorien unerwünschter Arzneimittelereignisse eingeteilt. So schließt die Definition konventionelle, bei Einhaltung aller Therapierichtlinien auftretende unerwünschte Arzneimittelreaktionen (auch als Nebenwirkungen bezeichnet) ebenso ein wie Schädigungen durch Medikationsfehler. Die Zusammenhänge innerhalb der Gesamtheit unerwünschter Arzneimittelereignisse wurden in einer Arbeit von Aronson und Ferner 2005 in einem

Venn-Diagramm, einem Mengendiagramm nach John Venn, dargestellt (s. Abb. 1.2.1).



**Abbildung 1.2.1: Venn-Diagramm der Beziehung zwischen unerwünschten Arzneimittelereignissen, unerwünschten Arzneimittelreaktionen und Medikationsfehlern; modifiziert nach [Aronson und Ferner 2005]**

Aronson und Ferner legten dar, dass in den Arbeiten von Bates et al. alle die in Fettdruck dargestellten Schnittmengen als unerwünschte Arzneimittelereignisse bezeichnet werden, wobei nur die durch den roten Kreis umschlossenen Schnittmengen als Schäden durch Medikationsfehler zu bezeichnen sind [Aronson und Ferner 2005]. Diese potenziellen Schäden als Folge von Medikationsfehlern gelten nach Bates et al. als potenziell vermeidbar, während unerwünschte Arzneimittelreaktionen ohne Einfluss eines Medikationsfehlers als potenziell nicht vermeidbar angesehen werden [Bates et al. 1995b]. Letztere werden im weiteren Verlauf als unerwünschte Arzneimittelreaktionen (UAR) bezeichnet, während die potenziell vermeidbaren Schäden als Folge von Medikationsfehlern zur Abgrenzung als unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) bezeichnet werden. Die aktuelle Definition von Nebenwirkungen der European Medical Agency schließt abweichend von der



bisherigen Definition auf Medikationsfehler zurückzuführende Nebenwirkungen ein, was insbesondere Folgen für die Meldepflicht für Heilberufler hat.

Die Folgen potenziell inadäquater Arzneimitteltherapie speziell am Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung werden international seit Jahren untersucht. Eine Studie aus dem Jahr 2011 hat ergeben, dass 26,3% der Patienten bei Krankenhausaufnahme unter einem unerwünschten Arzneimittelereignis leiden [Hamilton et al. 2011]. Der Anteil der Patienten, die aufgrund eines arzneimittelbezogenen Problems in ein Krankenhaus eingewiesen werden beträgt je nach Untersuchungsschwerpunkt 2,4 – 12,0% [Mjorndal et al. 2002, Pirmohamed et al. 2004, Schneeweiss et al. 2002]. Eine Analyse von ICD 10-Daten aus den Jahren 2003 bis 2007 ergab eine Häufigkeit arzneimittelbedingter Krankenhausaufnahmen von 5% in deutschen Krankenhäusern [Stausberg und Hasford 2011].

Im Zusammenhang mit der Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit am Übergang zwischen verschiedenen Bereichen der Patientenversorgung hat sich im internationalen Sprachgebrauch der Prozess der „medication reconciliation“ etabliert. „Medication reconciliation“ bezeichnet einen Prozess, der eine möglichst vollständige Erfassung der aktuellen Medikation eines Patienten an Versorgungsgrenzen sowie eine Berücksichtigung der resultierenden Medikationsliste bei nachfolgenden Verordnungen vorsieht. Ziel ist es, Abweichungen und Risiken innerhalb der Arzneitherapie eines Patienten zu erkennen und zu beheben. Untersuchungen haben gezeigt, dass nahezu jeder 5. Patient nach Krankenhausaufnahme von unbeabsichtigten, klinisch relevanten Abweichungen zwischen ambulanter Vormedikation und stationärer Verordnung im Krankenhaus betroffen ist [Vira et al. 2006]. Bei den in diesem Zusammenhang untersuchten Abweichungen handelt es sich zumeist um das Vergessen oder Hinzufügen einer Medikation, nicht korrekt erfasste Dosierungen, Dosierungsfrequenzen oder Verabreichungszeitpunkte sowie das Hinzufügen eines anderen Arzneimittels derselben Klasse [Chan et al. 2010, Strunk et al. 2008]. Die Möglichkeit der Vermeidung dieser unbeabsichtigten Abweichungen zwischen ambulanter und stationärer Therapie mit Hilfe eines Medikationsabgleichs ist wissenschaftlich belegt. [Strunk et al. 2008]. Neben der Vermeidung von Diskrepanzen besteht die Möglichkeit der Prüfung der Medikation auf vermeidbare Risiken, zum Beispiel Interaktionen und Kontraindikationen. Sowohl die Prüfung der bereits bestehenden Medikation als auch die weiterführende Verordnung von Arzneimitteln müssen dem möglichen therapeutischen Nutzen das potenzielle Risiko der Therapie gegenüberstellen. Vermeidbare Risiken entstehen zumeist aus der Nichtbeachtung anerkannter Therapieleitlinien, aus Unkenntnis des aktuellen Standes wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie aus fehlender Berücksichtigung der Erkrankungen und

der Therapie des Patienten. Um eine adäquate Arzneitherapieprüfung durchführen zu können benötigt der Prüfer eine möglichst vollständige Liste der personen-, krankheits- und arzneimittelbezogenen Informationen des individuellen Patienten. Für den Inhalt einer solchen „bestmöglichen“ Medikationsanamnese ist bisher kein Standard definiert. Die limitierenden Faktoren in Form eingeschränkter Personal- und Zeitkapazität sowie die zunehmende Komplexität der Medikationsprüfung aufgrund steigender Anzahl an Verordnungen und Erkrankungen pro Patient werfen die Frage auf, ob ein rein intellektuelles, das heißt ohne elektronische Unterstützung durchgeführte Anamnese- und Prüfkonzept im Routinebetrieb des Versorgungsübergangs eine ausreichende Qualität sicherstellen kann. Die Untersuchung dieses Sachverhaltes mit Hilfe einer Analyse der Arzneimitteltherapiesicherheit sektorenübergreifender Versorgung einschließlich der Erarbeitung von Vorschlägen für Interventionsstrategien wurden im Jahr 2008 als Maßnahme 43 in einen Aktionsplan Patientensicherheit des Bundesministeriums für Gesundheit aufgenommen. Ziel des Aktionsplans ist es nach wie vor eine neue Sicherheitskultur zu etablieren, die Informationen über Arzneimittel zu verbessern, Strategien zur Risikovermeidung zu entwickeln und zu implementieren, die Forschung zu diesem Themenschwerpunkt zu initiieren und Prozessabläufe zu organisieren [<http://www.akdae.de/AMTS/index.html>]. Die in diesem Rahmen geförderte Studie mit dem Titel „Charakterisierung von Ursachen und Ausmaß unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit an den Schnittstellen ambulanter und stationärer Versorgung und Entwicklung flächendeckend einsetzbarer Strategien zur Risikominimierung in der Routineversorgung“ wurde unter dem Förderkennzeichen 2509 ATS 002 am Institut für Arzneitherapiesicherheit der Universitätsklinik Essen durchgeführt. Die Verfasserin der vorliegenden Arbeit hat als wissenschaftliche Mitarbeiterin einen Teilaspekt des Projektes eigenständig bearbeitet. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind Grundlage der vorliegenden Arbeit.

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ursachen und das Ausmaß von Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme am Universitätsklinikum Essen zu erkennen und zu bewerten. Hierzu soll eine Abschätzung der vermeidbaren Risiken und potenziellen Schäden bei Patientenaufnahme durchgeführt werden. Darüber hinaus soll ein Konzept zur Beurteilung des Schädigungspotentials der verschiedenen Arzneimitteltherapierisiken abgeleitet werden. Mithilfe der gewonnenen Ergebnisse soll ein Prozess zur

Verbesserung der Risikoabschätzung und Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Krankenhausaufnahme entwickelt werden.

Für die bestmögliche Medikationsanamnese und -prüfung am Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung werden drei Ziele definiert. Hierbei handelt es sich um (1) die vollständige Dokumentation der bestehenden Arzneimitteltherapie, (2) um eine adäquate Überprüfung der Therapie auf vermeidbare Arzneimitteltherapierisiken und Schäden, sowie (3) um die Definition einer notwendigen und ausreichenden Informationsbasis für die sichere Neuverordnung von Arzneimitteln.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv**

Die im Rahmen dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden in der Zeit von Mai 2010 bis Juni 2011 im Universitätsklinikum Essen aufgenommen.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden volljährige Patienten, die in einer der beteiligten Kliniken stationär aufgenommenen wurden, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Untersuchung mindestens ein Arzneimittel über mindestens 4 Wochen erhalten haben und mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden waren.

Bei den an der Untersuchung teilnehmenden Kliniken handelte es sich um die chirurgischen Fachbereiche der Unfallchirurgie (Stationen UC2 und UC3) und Orthopädie (Station OC4) sowie um die Neurologie (Stationen N2 und N3), Nephrologie (Station M4), Kardiologie (Stationen HZ1 und HZ2) und Gastroenterologie (Station M9) als Vertreter der Inneren Klinik. Die Patienten der Stationen UC3 und OC4 wurden in der Universitätsklinik Essen auf einer Station zusammengelegt. Aus diesem Grund wird für diese Station im weiteren Verlauf dieser Arbeit zur Vereinfachung die Bezeichnung UOC gewählt.

Mit Einverständnis der Klinikleiter wurden insgesamt 300 Patienten einbezogen. Die Rekrutierung erfolgte zufällig im Rahmen ihrer Krankenhausaufnahme. Ein Viertel der Patienten (25,3%) wurde auf den chirurgischen Stationen UC2 und UOC rekrutiert. Jeweils 15,7% der Patienten wurden auf den neurologischen Stationen N2 und N3 sowie auf den kardiologischen Stationen HZ1 und HZ2 aufgenommen. Auf den Stationen M4 und M9 wurden 8,7% beziehungsweise 34,7% der untersuchten Patienten rekrutiert.

Die Abweichungen zwischen den verschiedenen Fachbereichen kommen durch die ungleichmäßige Zahl täglich neu aufgenommener Patienten in den verschiedenen Disziplinen und die bereits erläuterte zufällige Aufnahme der Patienten in die vorlie-

genden Untersuchungen zustande. Da ein Vergleich der Arzneimitteltherapiesicherheit innerhalb der verschiedenen Fachbereiche keinen Bestandteil dieser Arbeit darstellt, sind die Abweichungen nicht von Bedeutung.

## **2.2 Patientenaufklärung und Einverständnis**

Die Erhebung der ambulanten Vormedikation gehört als Teil der Gesamtanamnese zu den Routineabläufen bei Krankenhausaufnahme.

Am Universitätsklinikum Essen besteht seit einigen Jahren eine intensive Zusammenarbeit zwischen der Apotheke und den Kliniken, um diese Routineabläufe durch gezielte und strukturierte Medikationsanamnesen zur Erhöhung der Patientensicherheit und Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit zu unterstützen. Für das ab August 2009 vom Bundesministerium für Gesundheit geförderte Projekt zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit am Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung (Förderkennzeichen 2509 ATS 002) am Universitätsklinikum Essen lag ein positives Votum der Ethikkommission vor (Zeichen 10-4304).

Die Patienten wurden zu Beginn eines jeden Anamnesegesprächs über die Abläufe und die pharmazeutische Betreuung entsprechend den Behandlungsbedingungen des Universitätsklinikums aufgeklärt. Gegebenenfalls aus der Risikoidentifizierung abzuleitende Interventionen wurden in interprofessionellen Kolloquien diskutiert, um Therapieoptimierungen zu ermöglichen. Die Verwendung einer Software zur Aufnahme und Überprüfung der ambulanten Vormedikation der Patienten diente dabei als Unterstützung und ergänzt die Verwendung von Fachliteratur.

Die personenbezogenen Angaben der Patienten wurden mithilfe einer Studienidentifikationsnummer in pseudonymisierter Form gespeichert. Ein Zugang zu diesen Angaben war nur den Projektmitarbeitern möglich, so dass eine Re-Pseudonymisierung für Dritte nicht möglich war. Die Bearbeitung und Auswertung der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Daten erfolgte ausschließlich in pseudonymisierter Form.

## **2.3 Literaturrecherche**

Um die Risikokonstellation innerhalb der Arzneimitteltherapie am Übergang zwischen Versorgungsbereichen darzustellen und die Anforderungen an die Medikationsanamnese und -prüfung zu definieren, wurde zunächst eine Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und Embase durchgeführt. Die der Recherche zugrundeliegenden Datenbankschlagworte wurden mit dem Ziel der Beantwortung der

folgenden grundlegenden Fragestellungen ausgewählt [Antrag zum BMG-Projekt Förderkennzeichen 2509 ATS 002]:

- (1) Für welche Intervention zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit gibt es einen Beleg der Effektivität bei sektorenübergreifender Arzneimitteltherapie?
- (2) Welche relative Bedeutung haben die Aspekte Schädigungsart, fehlerauslösende Prozessbeteiligte, fehlerhafte Prozessschritte und Fehlerursachen für das Gesamtrisiko? Wie hoch ist das Gesamtrisiko quantitativ?
- (3) Lassen sich Faktoren identifizieren, die auf ein besonders hohes Risiko vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse bei sektorenübergreifender Arzneimitteltherapie hinweisen?
- (4) Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bei den identifizierten Risikokonstellationen?
- (5) Welche Daten gibt es zu der ökonomischen Dimension des Problems inadäquater Arzneimitteltherapie und den ökonomischen Effekten von Interventionen?

Die in Tabelle 2.3.1 dargestellten Schlagworte wurden im Sinne einer möglichst vollständigen Berücksichtigung aller publizierten Studien sowie einer höchstmöglichen Reproduzierbarkeit der Suchstrategie in verschiedenen Und- bzw. Oder- Varianten kombiniert. Die Schlagwortsuche der Datenbanken PubMed und Embase basiert auf englischsprachigen Begriffen. In Tabelle 2.3.1 sind zusätzlich die deutschen Begrifflichkeiten angegeben. Die Recherche erfolgte als Teil des geförderten Gesamtprojektes. Auswahl und Analyse der für das Promotionsthema relevanten Publikationen erfolgte durch die Autorin.

**Tabelle 2.3.1: In der Literaturrecherche verwendete Schlagworte**

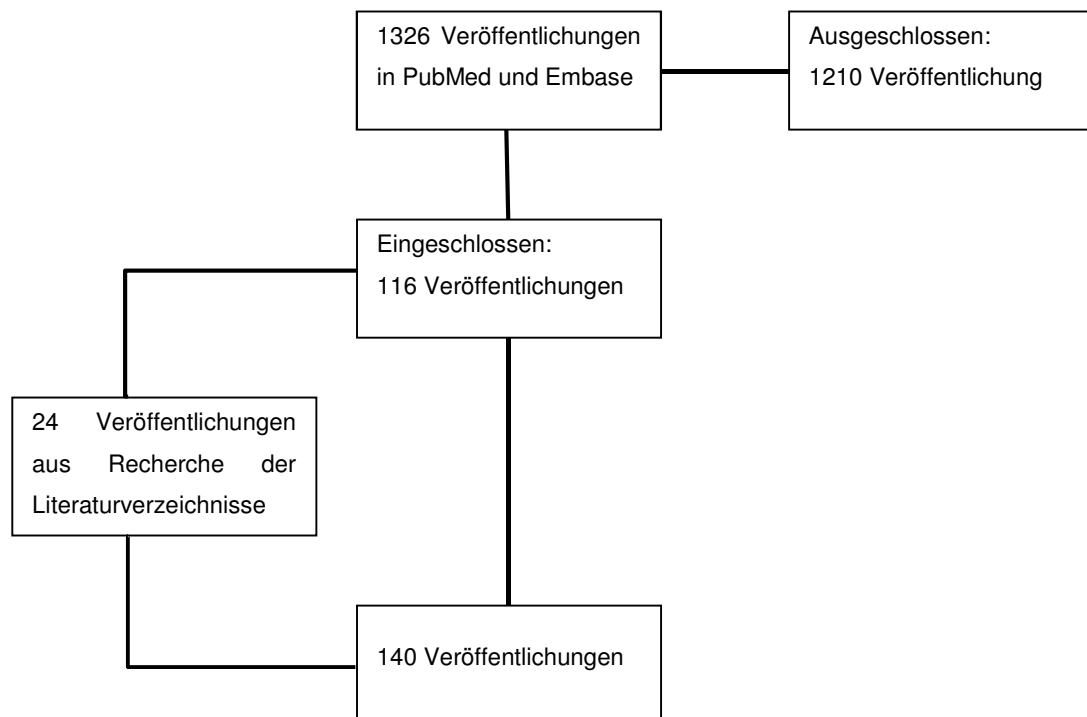
<b>Datenbank</b>	<b>Schlagwort (Englisch)</b>	<b>Schlagwort (Deutsch)</b>
<b>PubMed</b>	Drug Therapy (Drug Prescriptions; Drug Therapy, Computer-Assisted; Medication Errors; Polypharmacy; Self Administration; Self Medication)	Arzneimitteltherapie (Verschreibung; computerunterstützte Therapie; Medikationsfehler; Polypharmazie; Selbstmedikation)
	Drug Toxicity	Arzneimitteltoxizität
	Medical History Taking	Medikationsanamnese
	Continuity of Patient Care	Dauer der Behandlung
	Hospitalization (Admission; Read-	Krankenhausaufenthalt (Aufnahme;

	mission; Discharge)	Wiederaufnahme; Entlassung)
	Ambulatory Care	Ambulante Versorgung
	Medication Therapy Management	Medikationsmanagement
	Safety Management	Sicherheitsmanagement
	Patient Compliance	Therapietreue
<b>Embase</b>	Drug Therapy (Computer Assisted Drug Therapy, Drug Treatment Failure, Medication Error, Pharmaceutical Care, Polypharmacy, Self Medication)	Arzneimitteltherapie (Computerunterstützte Therapie; Therapieversagen; Medikationsfehler; pharmazeutische Versorgung; Polypharmazie; Selbstmedikation)
	Drug Use	Arzneimittelgebrauch
	Hospital Admission; Readmission; Discharge; Hospitalization	Krankenhausaufnahme; Wiederaufnahme; Entlassung; Krankenhausaufenthalt
	Hospital Care	Krankenhausversorgung
	Ambulatory Care; Community Care; Outpatient Care	Ambulante Versorgung
	Adverse Drug Reaction (→ Drug Induced Disease)	Unerwünschte Arzneimittelreaktion (→ Erkrankung durch Arzneimittel)
	Anamnesis	Anamnese
	Medical Documentation	Medizinische Dokumentation
	Medication Therapy Management	Medikationsmanagement
	Patient Safety	Patientensicherheit
	Patient Compliance	Therapietreue

Eingeschlossen wurden Originalarbeiten mit dem Publikationszeitraum Januar 1976 bis Dezember 2009 und der Publikationssprache Deutsch und Englisch. Weitere Einschlusskriterien waren die quantitative Darstellung der Studienergebnisse sowie die Untersuchung eines Patientenkollektivs mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Ausgeschlossen wurden Studien einzelner therapeutischer Verfahren oder Krankheitsbilder sowie Studien mit Kindern als Studienteilnehmern. Als Beobachtungsendpunkte wurden unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE), unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie Medikationsfehler festgelegt. Die Inhalte der den Einschlusskriterien entsprechenden Studien wurden analysiert und in einer Ergeb-

nistabelle dokumentiert. Die Literaturangaben wurden in einer Handrecherche auf weitere den Kriterien entsprechende Arbeiten durchsucht.

Die Literaturrecherche erbrachte eine 1326 Veröffentlichungen umfassende Literaturliste. 1210 Veröffentlichungen entsprachen nicht den Einschlusskriterien und wurden aussortiert. 116 Veröffentlichungen wurden analysiert und im Rahmen der Handrecherche durch weitere 24 Veröffentlichungen ergänzt. Somit wurden insgesamt 130 Veröffentlichungen in die Untersuchung aufgenommen (siehe Abbildung 2.3.1).



**Abbildung 2.3.1: Flussdiagramm der Rechercheergebnisse**

Im Verlauf der Erstellung der vorliegenden Arbeit wurden die 140 ursprünglichen Veröffentlichungen durch weitere relevante Texte sowie durch im Rahmen der Recherchethesauri identifizierte Neuveröffentlichungen ergänzt. Insgesamt wurden 392 Texte gesichtet. Eine vollständige Auflistung liegt dieser Arbeit bei.

## **2.4 Anforderungen an eine Medikationsanamnese und -prüfung**

Im Rahmen der Literaturrecherche hat sich gezeigt, dass Patienten einem großen Risiko für Unstimmigkeiten in der Medikation rund um den Sektorenübergang ausgesetzt sind [Vira et al. 2006] und nahezu jeder fünfte Fehler als schwerwiegend oder ernst anzusehen ist [Lisby et al. 2005]. Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben wird

als eine Möglichkeit zur Vermeidung dieser unbeabsichtigten Abweichungen in wissenschaftlichen Studien die Anfertigung eines Medikationsabgleichs („medication reconciliation“) genannt [Strunk et al. 2008]. Angaben zu den Aufgaben und der Bedeutung eines Medikationsabgleichs wurden unter anderem durch die kanadische Organisation „Safer Healthcare Now!“<sup>1</sup> herausgegeben. In der Arbeitsanleitung „Medication reconciliation in acute care – Getting started Kit“ aus dem Jahr 2007 definiert die Organisation den Medikationsabgleich als einen formalen Prozess, der am Übergang von Versorgungsbereichen die vollständige Erfassung der bestehenden Medikation mit Name, Dosierung, Frequenz und Applikationsweg vorsieht [Safer Healthcare Now! Campaign; How-to Guide: Adverse Drug Events, May 2007].

Nach einer Studie von Manneke et al. leiden über 40% der älteren Patienten bei Krankenhausaufnahme unter einem unerwünschten Arzneimittelereignis [Manneke 2000]. Betroffene Patienten nehmen signifikant mehr Arzneimittel ein als nicht betroffene Patienten [Saha et al. 2008]. Von unerwünschten Arzneimittelreaktionen bei Krankenhausaufnahme sind fast doppelt so viele Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion betroffen, wie mit normaler Nierenfunktion [Olivier et al. 2009]. Fast 3% aller internistischen Krankenhausaufnahmen sind auf unzureichende Therapietreue des Patienten zurückzuführen [Levy et al. 1982]. Darüber hinaus liegt bei Frauen ein höheres Risiko UAW-bedingter Aufnahmen vor (1,6fach) als bei Männern [Hallas et al. 1992]. Daher muss eine Medikationsanamnese mehr leisten, als die reine Erfassung der ambulanten Medikation: hierbei handelt es sich um die Erkennung und Behebung bereits ambulant bestehender, vermeidbarer Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingter Schäden. Eine Medikationsanamnese muss dazu neben den arzneimittelbezogenen Informationen weitere patientenbezogene Angaben erheben, um der Forderung nach einer möglichst vollständigen Erfassung aller personen-, krankheits- und arzneimittelbezogenen Informationen des individuellen Patienten zu genügen. Die Gesamtheit aller Informationen dient dem Zweck einer bestmöglichen Überprüfung der Medikation, um aktuelle und kommende Arzneimitteltherapiesicherheitsprobleme zu beheben. Dormann et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2003, dass die Aufenthaltsdauer von Patienten mit unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) im Krankenhaus um mehr als das Doppelte erhöht war [Dormann et al. 2003]. Nicht einmal die Hälfte der Probleme wurde bei Aufnahme erkannt. 41% wurden im Nachhinein als vermeidbar eingestuft.

---

<sup>1</sup> Bei „Safer Healthcare Now!“ handelt es sich um ein Projekt des kanadischen Instituts für Patientensicherheit mit dem Ziel der Implementierung von Interventionen zur Vermeidung von Patientenschäden

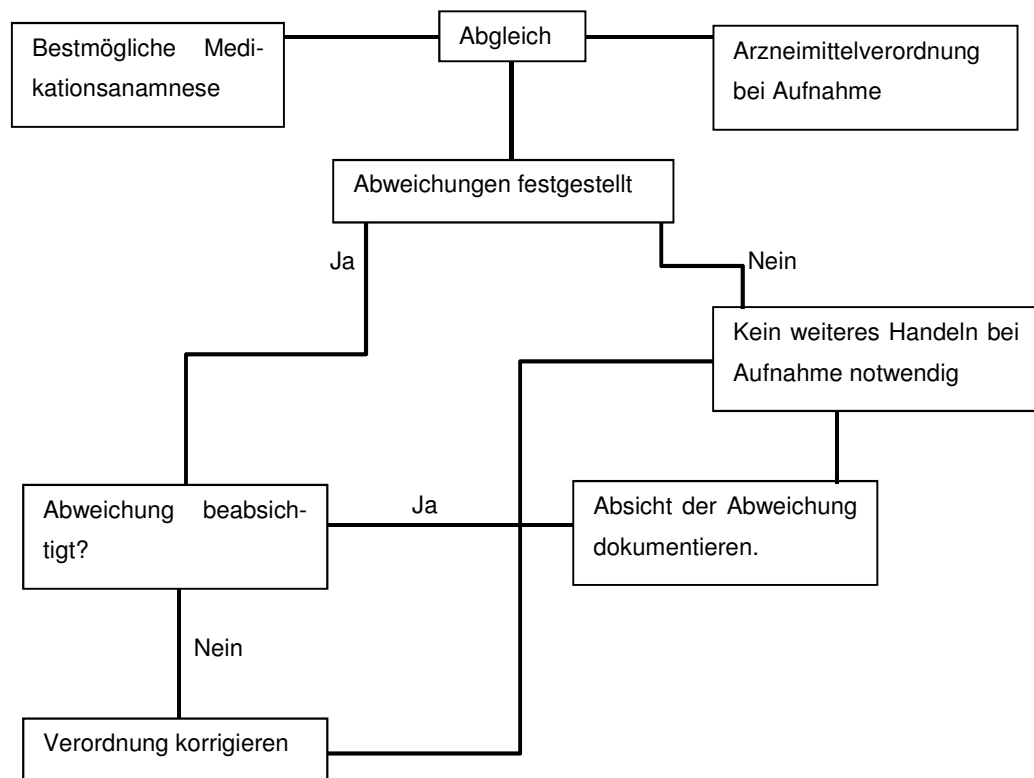


Die bestmögliche Dokumentation und Überprüfung der ambulanten Vormedikation ist notwendige Voraussetzung sicherer und risikofreier Anschluss- und Zusatzverordnungen im stationären Bereich sowie bei Entlassung. Unzureichende Arzneimitteltherapieanamnesen bei Krankenhausaufnahme bergen ein hohes Potenzial für Schädigungen durch die stationäre Anschlusstherapie [Cornish et al. 2005]. Auch vermeidbare Risiken innerhalb der Entlassmedikation sind häufig auf Anamnesefehler zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zurückzuführen [Cochrane et al. 1992]. Bereits im „Medication reconciliation in acute care – Getting started Kit“ der Safer Health Care Now! Organisation wird die Berücksichtigung der dokumentierten Arzneimittelinformationen der Anamnese im Rahmen der Anschluss- und Entlassverordnung empfohlen [Safer Healthcare Now! Campaign; How-to Guide: Adverse Drug Events, May 2007].

#### **2.4.1 Medikationsanamnese und -prüfung ohne elektronische Unterstützung**

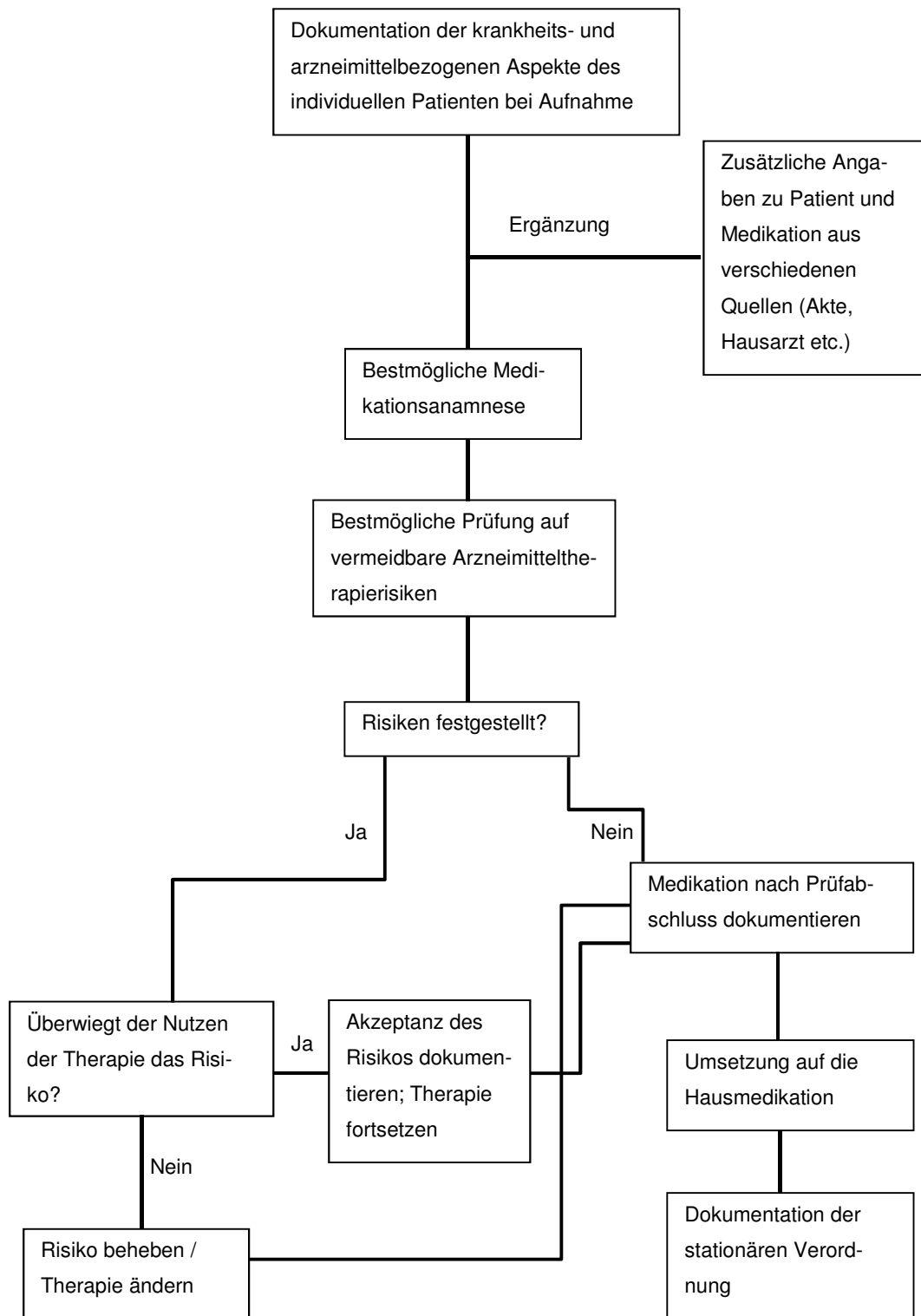
In der internationalen Literatur sind bereits einige Inhalts- und Formatvorschläge zur Durchführung einer Medikationsanamnese und -prüfung zu finden [Safer Healthcare Now! Campaign; How-to Guide: Adverse Drug Events, May 2007]. Diese Anamneseformate folgen keinem einheitlichen Standard und decken in ihrem Umfang nur Teilbereiche der notwendigen Informationen ab. Ein intellektuell, das heißt ohne elektronische Unterstützung, zu bearbeitendes Anamneseformat im Sinne einer bestmöglichen Dokumentation und Prüfung der bestehenden Medikation sowie verantwortungsbewussten Weiterverordnung muss die Möglichkeit einer standardisierten Erfassung der für diese Zwecke notwendigen Informationen bieten. Die Spezifität der intellektuellen Prüfung einer Medikation sowie die Qualität einer sicheren Anschlussverordnung sind abhängig von dem pharmazeutischen und pharmakologischen Fachwissen des Prüfenden und werden darüber hinaus von der Fähigkeit zur Identifizierung und Berücksichtigung möglichst aller klinisch relevanten Aspekte beeinflusst.

Die „Safer Healthcare now!“ Organisation stellt in ihrer Arbeitsanleitung für die Durchführung von Medikationsabgleichen einige Beispielformate amerikanischer Kliniken sowie eine Empfehlung zum Arbeitsablauf eines Medikationsabgleichs vor. Ein Schwerpunkt liegt hier wie erwähnt bei der Erkennung und Behebung von Abweichungen innerhalb der Dokumentation (siehe Abbildung 2.4.1).



**Abbildung 2.4.1: Prozessablauf eines Medikationsabgleichs nach [Safer Health Care Now! – How -To Guide: Adverse Drug Events, 2007], modifiziert**

Um die in der Arbeitshypothese vordefinierten Anforderungen an eine Medikationsanamnese und -prüfung zu erfüllen, wird in der vorliegenden Arbeit auf Basis des Prozessablaufs der Safer Health Care Now! – Organisation der in Abbildung 2.4.2 dargestellte, modifizierte Arbeitsablauf konzipiert. Anschließend wird auf Basis der Erkenntnisse aus der Literaturrecherche ein Anamnese- und Prüfformat entwickelt. Dieses Format wird im nächsten Schritt im Rahmen von Patientenaufnahmen zur Darstellung der Risikokonstellation bei Krankenhausaufnahme am Universitätsklinikum getestet und optimiert. Die Häufigkeit und Art der vermeidbaren Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden sowie die Ergebnisse der Testphase und der Inhalt des Formats sind in Kapitel 3 dargestellt.



**Abbildung 2.4.2: in der vorliegenden Arbeit festgelegter Prozessablauf einer bestmöglichen Medikationsanamnese und -prüfung bei Krankenhausaufnahme**

#### **2.4.2 Elektronisch unterstützte Medikationsanamnese und -prüfung**

Zur Vereinfachung der Verarbeitung aller notwendigen patienten- und arzneimittelbezogenen Informationen kann der intellektuelle Ansatz der Medikationsanamnese und -prüfung durch elektronische Arzneimitteldokumentations- und Prüfsysteme ergänzt werden. Diese sogenannten CPOE-Systeme (CPOE: „computerized physician order entry“) unterstützen den Arzt zum Zeitpunkt der Arzneimittelverordnung. Neben der Dokumentation einer Vielzahl patientenbezogener Daten wie Alter, Geschlecht, Laborwerte und Allergien bieten CPOE-Systeme die Möglichkeit einer unmissverständlichen und leserlichen Verordnung und Übertragung von Arzneimitteln [Bates et al. 1999]. Hierzu sind sie im Optimalfall in bereits bestehende Krankenhausinformationssysteme eingebunden, so dass der Aufwand der Erhebung aller patienten-, krankheits- und arzneimittelbezogener Daten durch eine direkte, elektronische Übertragung reduziert werden kann.

Erfolgt über die Dokumentation der Informationen hinaus eine Unterstützung der Verordnungsentscheidung im Hinblick auf vermeidbare Risiken der Arzneitherapie, handelt es sich um die zusätzliche Einbindung eines CDS-Systems (CDS: „clinical decision support“). Die zugrundeliegenden Datenbanken enthalten Informationen zu leitliniengerechter Arzneitherapie und bestimmungsgemäßem Gebrauch von Arzneimitteln und überprüfen das bestehende Risikopotential im Hinblick auf zum Beispiel Wechselwirkungen und Kontraindikationen. Die Informationen stehen dem Arzt unmittelbar zum Zeitpunkt der Verordnung zur Verfügung. Darüber hinaus berücksichtigen CDS-Systeme Hinweise zu Allergien, Dosierungen und Dosierungsbesonderheiten beispielsweise im Hinblick auf das Alter und die Organfunktionen. Aufgrund dieser Vielzahl an Funktionalitäten werden den kombinierten CPOE/CDS-Systemen nicht nur die Fähigkeit der Reduktion von Medikationsfehlerraten sondern auch die Verbesserung der Qualität und Effizienz in der Arzneimitteltherapie zugeschrieben [Bates et al. 2001]. Diese Studie von Bates et al. zeigt jedoch auch, dass jedes neue System potenziell Fehler generieren kann. Darüber hinaus sind CPOE-/CDS-Systeme ständig den Anforderungen der Praxis anzupassen [Bates et al. 1999, Bates et al. 2001]. Sie müssen hohe Spezifität in der Medikationsprüfung aufweisen, indem sie die Unmengen an möglichen Risiken auf die Angabe jener Risiken minimieren, welche potenziell klinisch relevant sind. Darüber hinaus müssen diese Informationen zeitnah und verständlich kommuniziert werden. Andernfalls neigen die Systemnutzer dazu, Warnhinweise zu ignorieren. So ergab eine Studie von Glasman et al., dass 55% der befragten Ärzte eine Überflutung mit unwichtigen bzw. unverständlichen Informationen als den stärksten limitierenden Faktor in der Nut-

zung eines elektronischen Dokumentations- und Prüfsystems einschätzten („Alert fatigue“) [Glassman et al. 2002].

In der Apotheke des Universitätsklinikums Essen wurden in einer groß angelegten Untersuchung bereits im Jahr 2007 vier am Markt befindliche Arzneimitteldokumentations- und Prüfsysteme auf ihre Funktionalitäten hin untersucht und miteinander verglichen [Schütze und Schneemann]. Hierbei handelte es sich um die Systeme Muse Medikation<sup>®</sup>, RpDoc<sup>®</sup>, TheraOpt<sup>®</sup> und Theriak<sup>®</sup>. Die Anforderungen an die Systeme wurden wie folgt definiert:

- Vollständiges Erfassen der gesamten Medikation
- Einfache, zeitsparende Bedienung
- Übersichtliche Darstellung der Medikation
- Komfortable Suche nach Arzneimitteln
- CDS: Verordnungsunterstützung und Entscheidungshilfe
- Vermeidung eines „alert overkill“: Flut von Warnhinweisen, die zu Nichtbeachtung führt
- Integrierbarkeit in die IT-Landschaft des Krankenhauses
- Anbindung an das Materialwirtschaftssystem der Apotheke

Im Anschluss an einen Vergleich dieser Systeme mit Hilfe eines festgelegten Funktionalitätenkatalogs sowie interdisziplinärer Beratung der an der Untersuchung beteiligten Ärzte, Pflegekräfte, Apotheker und IT-Spezialisten wurde für die Universitätsklinik Essen das Arzneimitteldokumentations- und Prüfsystem RpDoc<sup>®</sup> der Firma RpDoc<sup>®</sup> Solutions GmbH Saarbrücken ausgewählt. Bei dieser Software handelt es sich um ein CPOE-/CDS-System zur elektronischen Verordnungsunterstützung, das die Medikation zum Verordnungszeitpunkt auf Übereinstimmungen mit anerkannten Verordnungsregeln überprüft und dem Arzt durch sofortige Rückmeldung die Möglichkeit gibt, Fehler zu korrigieren [www.rpdocus.de].

In Anlehnung an die genannten Voruntersuchungen am Universitätsklinikum Essen wurde die Software RpDoc<sup>®</sup> in der Version 2.4 als CPOE/CDS Software für das Projekt des Bundesministeriums für Gesundheit (Förderkennzeichen: 2509 ATS 002) ausgewählt und im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung des arzneimittelbedingten Risikos bei Krankenhausaufnahme verwendet.

Die Darstellung des Medikationsablaufs in der Verordnungs- und Prüfsoftware RpDoc<sup>®</sup> erfolgt vergleichbar mit der papierbasierte Dokumentation in der Patientenkurve von der Aufnahme bis zur Entlassung. Die notwendigen Artikelstammdaten

zur eindeutigen und fehlerfreien Dokumentation der Verordnung stammen aus der ABDATA-Datenbank, die Inhalte der Prüfungen und Prüfalgorithmen von der RpDoc® Solutions GmbH. Die Prüfung der Verordnung erfolgt unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Allergien, indikationsspezifischer Dosierung und Frequenz, Dosisanpassung nach Alter, Gewicht, Geschlecht und Nierenfunktion, Anwendbarkeit in Schwangerschaft und Stillzeit, klinisch relevanten Interaktionen und Nebenwirkungen [www.rpdocus.de]. Die durch ein Expertengremium der Firma als besonders beachtenswert eingeschätzten Warnhinweise werden bei Bearbeitung der Medikation automatisch und unmittelbar angezeigt („push“-Effekt). Darüber hinaus kann der Prüfer neben den Fachinformationen verschiedene weitere Literaturstellen sowie aktuelle Sicherheitshinweise wie Rote-Hand-Briefe und Dear-Doctor-Letter nutzen.

Als weitere Funktionalität enthält RpDoc® ein Modul zur Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Die Daten basieren auf Informationen des arzneitelegrams®. Dieses Modul ermöglicht dem Nutzer die Abschätzung eines möglichen Kausalzusammenhangs zwischen einer beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkung und dem gegebenenfalls verursachenden Wirkstoff innerhalb der aktuellen Medikation des Patienten.

## **2.5 Datenerhebung**

Die pseudonymisierte Datenerfassung erfolgte in Form von Medikationsanamnesen bei Krankenhausaufnahme. Die Patienten wurden nach Eintreffen auf den in Abschnitt 2.1 genannten Stationen befragt. Um eine einheitliche Befragung zu gewährleisten, wurden in einer Vorgehensbeschreibung Standardfragestellungen festgelegt. Darüber hinaus wurden Triggerfaktoren definiert (siehe Kapitel 3), die je nach Ausprägung eine Abwägung der Erfragungsnotwendigkeit und somit eine zeitlich begrenzte und dennoch vollständige Anamnese ermöglichen. Der Patient wurde als Hauptinformationsquelle in der Erfragung der prästationären Medikation festgelegt. Zusätzlich wurden zur gegebenenfalls erforderlichen Vervollständigung der Anamnese folgende weitere Quellen hinzugezogen: hausärztliche oder patienteneigene Medikationslisten, Begleitpersonen, der vom Patienten angegebenen Arzt, Analyse des Entlassungsbriefts des letzten Aufenthaltes im Universitätsklinikum Essen beziehungsweise eines aktuellen Entlassungsbriefts eines anderen Krankenhauses sowie des vom aufnehmenden Arzt gegebenenfalls bereits erstellte Anamnesebogens. Weitere für die Anamnese und die spätere Medikationsprüfung notwendige Informationen wie zum Beispiel Laborwerte wurden dem Krankenhausinformati-

system (KIS) entnommen. Ziel der bestmöglichen Medikationsanamnese war eine realitätsgetreue Darstellung aller ambulanten Verordnungen sowie der eingenommenen OTC-Präparate<sup>2</sup>. Um eine Verwechslung mit den ersten stationären Neuordnungen oder Änderungen zu vermeiden und den behandelnden Krankenhausarzt durch gegebenenfalls aus der Medikationsprüfung abzuleitende Interventionen optimal unterstützen zu können, wurde der Zeitrahmen für die Durchführung der Medikationsanamnese auf 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme eingeschränkt. Im Anschluss an die Medikationsanamnese wurde jedem Patienten eine Studienidentifikationsnummer zugeordnet. Die Anamneseinformationen wurden anschließend in pseudonymisierter Form in die Verordnungsunterstützungssoftware RpDoc<sup>®</sup> übertragen. Hierdurch wurde die Medikationsanamnese und -prüfung sowohl intellektuell als auch elektronisch unterstützt intellektuell durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurden vor allem der Zeitbedarf und die Arbeitsabläufe der verschiedenen Anamneseformen genauer untersucht. Durch die aufeinander folgende Durchführung der intellektuellen sowie elektronisch unterstützten Medikationsprüfung konnten außerdem Erkenntnisse über die inhaltliche Vollständigkeit des entwickelten Anamnesekonzeptes gewonnen werden (s. Kapitel 3). Des Weiteren konnten alle Patienten von dem vorliegenden Arzneitherapiesicherheitskonzept profitieren, da die behandelnden Ärzte zeitnah über mögliche Risiken der Arzneitherapie ihrer Patienten informiert werden konnten. Dazu wurde im Anschluss an die elektronisch unterstützte Prüfung ein Risikoreport generiert, auf dem die ambulante Vormedikation sowie die Empfehlungen für die stationäre Weiterführung der Therapie dargestellt wurden. Dieser Risikoreport wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme an die behandelnden Ärzte weitergeleitet und gegebenenfalls interdisziplinär diskutiert.

## **2.6 Ermittlung und Beurteilung potenziell vermeidbarer Arzneimitteltherapierisiken**

Im Anschluss an die Erhebung einer bestmöglichen Medikationsanamnese wurde die ambulante Medikation des Patienten auf potenzielle Arzneitherapierisiken hin geprüft. Diese Medikationsprüfung wurde mit Hilfe des RpDoc<sup>®</sup>-Systems unter Ergänzung intellektueller Prüfungsvorgänge (z.B. weiterführende Literatur) auf Basis aller der Prüfenden zur Verfügung stehenden Informationen aus der Medikationsanamnese durchgeführt (s. Kapitel 3.2). Die intellektuelle Bewertung des Risikopotentials

---

<sup>2</sup> OTC: „over the counter“; Bezeichnung für Präparate, für die eine ärztliche Verordnung nicht notwendig ist

der Verordnung erfolgte unter Berücksichtigung der Fachinformationen. Neben diesen Angaben der Hersteller sowie dem pharmazeutisch-pharmakologischen Wissen der Prüfenden war in der klinischen Praxis vor allem die Verwendung von Leitlinien und die Einbeziehung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von Bedeutung.

Als Arzneitherapierisiken wurden diejenigen Abweichungen in der Verordnung definiert, die nach Abwägung der klinischen Gesamtsituation und der Berücksichtigung bestehender Leitlinien und dem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis gegen allgemein gültige Ordnungsregeln verstießen. Zum Zeitpunkt der Medikationsprüfung wurden alle nach dieser Definition erhobenen Arzneitherapierisiken als potenzielle Risiken deklariert. Dies ermöglicht eine Risikobewertung unabhängig von der Frage, inwieweit ein Risiko bereits zu einem arzneimittelbedingten Schaden des Patienten geführt hat, beziehungsweise inwieweit bei bestehendem Schädigungspotential bisher kein Schaden zu erkennen war. Eine genauere Beschreibung des Schädigungspotentials einer Arzneitherapie sowie der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen dieses Sachverhaltes erfolgt in Abschnitt 2.7.

Die pharmazeutische und pharmakotherapeutische Einschätzung der Autorin zu Ordnungsdefiziten wurde durch den interdisziplinären Austausch mit den behandelnden Ärzten unterstützt. Dieses Vorgehen ermöglichte eine Beurteilung des Arzneitherapierisikos unter Berücksichtigung aller theoretischen sowie klinischen-praktischen Aspekte des Patienten.

Aufgrund der großen Bandbreite möglicher Medikationsfehler (s. Kapitel 1.2) und für die spätere wissenschaftliche Auswertung der Daten wurde die Art der untersuchten Arzneimitteltherapierisiken bereits in der Beschreibung des dieser Arbeit zugrundeliegenden Projektes (Förderkennzeichen BMG: 2509 ATS 002) genauer definiert. Die folgenden Arzneimitteltherapierisiken wurden untersucht:

### ***Unbegründet fehlende Verordnungen bei zwingender Indikation***

Unbegründet fehlende Verordnungen bei zwingender Indikation stellen eine häufige Fehlerart bei Übergängen zwischen verschiedenen Versorgungsbereichen im Gesundheitswesen dar. Lau et al. konnten zeigen, dass bei zwei Drittel der Patienten während der Hospitalisierungsphase ein sogenannter „error of omission“ auftrat [Lau et al. 2000]. Hierbei handelt es sich um einen Medikationsfehler durch eine nicht erfolgte, jedoch notwendige Arzneitherapie, welcher üblicherweise durch eine inadäquate Übertragung der bestehenden Medikation am Übergang zwischen Versorgungsbereichen entsteht.



Die Beurteilung der Anzahl fehlender Verordnungen trotz zwingender Indikation erfolgte in der vorliegenden Arbeit auf Basis der in der Medikationsanamnese erhobenen Diagnosen des Patienten.

### ***Verordnungen ohne fortbestehende Indikation***

Dieser als „error of commission“ bezeichnete Medikationsfehler tritt bei jedem 10. Patienten während der Hospitalisierungsphase auf [Lau et al. 2000]. Bei den betroffenen Verordnungen ist die ursprünglich bestehende Behandlungsindikation nicht mehr gegeben. Eine Studie von Seden et al. hat gezeigt, dass die Anzahl der Verordnungen einen wichtigen Einfluss auf das Auftreten von Verschreibungsfehlern hatte. Arzneimittel ohne Indikation sind abzusetzen [Seden et al. 2013]. Ein Beispiel für eine Verordnung ohne fortbestehende Indikation ist die zeitlich nicht begrenzte Gabe eines Antibiotikums bei bereits ausgeheilter Infektion und adäquater Therapiedauer. Die Beurteilung dieses Risikobereichs erfolgte auf Basis der Diagnosen des Patienten unter Berücksichtigung des geplanten Behandlungszeitraumes.

### ***Potenziell inadäquate Arzneimittel für das Behandlungsziel***

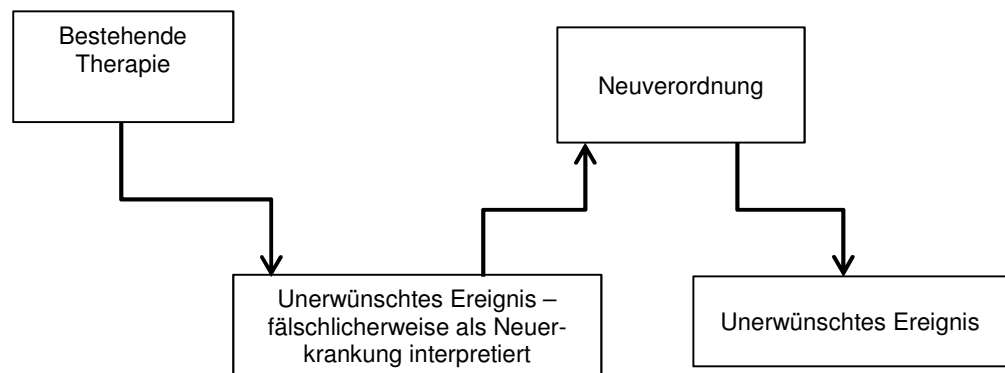
Unter Berücksichtigung der in der Zulassung der Arzneimittel genannten Indikationsgebiete sowie der zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen wurde geprüft, inwiefern eine Verordnung eine für ein gegebenes Behandlungsziel inadäquate und somit unbegründete Therapie darstellt.

### ***Potenziell altersinadäquate Arzneimittel bei Patienten über 65 Jahren***

Saha et al. haben in einer im Jahr 2008 veröffentlichten Arbeit dargelegt, dass Patienten mit arzneimittelbedingten Schäden in Form von unerwünschten Arzneimittelereignissen signifikant mehr Arzneimittel einnahmen, als Patienten ohne arzneimittelbedingte Schäden (7,7 vs. 3,5 Arzneimittel im Durchschnitt,  $p < 0,01$ ). Mehr als die Hälfte dieser Patienten war über 60 Jahre alt. [Saha et al. 2008].

Die Anzahl der eingenommenen Arzneimittel und das daraus abzuleitende erhöhte Potential für arzneimittelbedingte Risiken korrelieren mit dem Alter der Patienten. Die im Alter auftretende Multimorbidität führt zwangsläufig zu Polypharmazie [Gassmann et al. 2012]. Die körperlichen Veränderungen wie die Abnahme bestimmter Organfunktionen (Niere, Leber) sowie die abnehmende Fähigkeit des Körpers negative Einflüsse zu kompensieren führen zu einem erhöhten Risiko arzneimittelbedingter Schäden. Aufgrund der veränderten Pharmakokinetik und -dynamik gelten zahlreiche Arzneimittel als ungeeignet für ältere Patienten oder müssen vorsichtig eingesetzt bzw. niedriger dosiert werden.

Liegen bereits eine Vielzahl an Diagnosen und daraus abzuleitende Arzneimittel vor, wird die Therapie der Patienten unübersichtlich. Werden infolge dieser Unübersichtlichkeit potenziell arzneimittelbedingte Schäden fälschlicherweise als Neuerkrankungen interpretiert, entsteht eine sogenannte Verordnungskaskade (s. Abbildung 2.6.1). Anstelle einer Neubewertung der Therapie wird durch Neuverordnung weiterer Arzneimittel das Risikopotential der Therapie weiter gesteigert [Höggerer et al. 2010].



**Abbildung 2.6.1: Verordnungskaskade, modifiziert nach [Höggerer et al. 2010]**

Die Verordnung von Arzneimitteln, deren Nutzen-Risiko-Bewertung beim älteren Patienten negativ ausfällt, wurde bereit 1991 von einer Forschungsgruppe um Beers et al. untersucht. In dieser Arbeit wurde mit Hilfe von Experten eine Liste der Arzneimittel erarbeitet, deren Verordnung bei Patienten über 65 Jahren potenziell inadäquat ist bzw. bei denen eine altersgerechte Anpassung in Dosierung oder Frequenz vorgenommen werden muss [Beers et al. 1991]. Der speziell für die Begebenheiten in Altenheimen entwickelten Liste folgte eine Überarbeitung, die international Interesse fand [Beers 1997]. Aufgrund der Unterschiede in der Arzneimittelzulassung und -verschreibung im deutschen Gesundheitswesen fällt eine Übertragbarkeit der sogenannten Beers-Liste auf den deutschen Arzneimittelmarkt jedoch schwer. Aus diesem Grund entwickelte eine deutsche Forschungsgruppe des Verbundprojektes PRISCUS (deutsch: altehrwürdig) 2010 eine auf den hiesigen Markt anwendbare Liste potenziell inadäquater Arzneimittel bei Patienten über 65 Jahre [Holt et al. 2010]. Durch Verwendung dieser Liste wurde in der vorliegenden Arbeit eine Bewertung des Risikopotentials altersinadäquater Arzneimittel bei Krankenhausaufnahme vorgenommen. Die Patienten wurden zu diesem Zweck in drei Altersklassen eingeteilt. In Klasse 1 wurden alle Patienten mit einem Alter <65 Jahre einsortiert. Klasse 2 stellte alle Patienten zwischen 65 und 79 Jahren dar und Klasse 3 repräsentierte

die Patienten im Alter  $\geq 80$  Jahre. Eine eigene Alterseinteilung ist notwendig, da diese je nach betrachtender Fachdisziplin (Medizin, Soziologie, etc.) unterschiedlich ausfallen kann. Eine häufig gewählte, soziologische Kategorisierung stellt die Einteilung des Alters nach Lebensabschnitten dar: Bildungsphase (Kindheit und Jugend), Erwerbstätigkeitsphase (Erwachsenenalter) und Ruhestandsphase (Alter). Darauf aufbauend wird die Grenze zum „Alt sein“ in der Altersforschung auf 60 bis 65 Jahre festgelegt [Wurm et al. 2010]. Aufgrund der weiter fortschreitenden Verlängerung der Lebensdauer wird das Alter ab 65 Jahren oder älter zu einem neuen Lebensabschnitt mit sich verändernden Merkmalen, weshalb in der Altersforschung heutzutage der dritte und vierte Lebensabschnitt unterschieden werden. Der dritte Lebensabschnitt betrifft das Alter von 65 bis 79 Jahre. Der vierte Lebensabschnitt beginnt ab einem Alter von 80 bis 85 Jahren und wird als Hochaltrigkeit bezeichnet [Wurm et al. 2010]. Unter Berücksichtigung dieser wissenschaftlichen Grundlagen wurden in der vorliegenden Arbeit die oben genannten Altersgrenzen verwendet.

### ***Verordnungen mit höherer als zugelassener Einzel-/Tagesdosis***

Bei der Auswahl der richtigen Dosierung ist die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung von großer Bedeutung. Eine Erhöhung der Dosierung mit dem Ziel eines stärkeren Arzneimittelleffektes steht dem Risiko vermehrter unerwünschter Arzneimittelereignisse entgegen. Ziel einer Arzneimitteltherapie ist es, eine maximale Wirkung mit minimal toxischem Risiko zu erreichen. Hierbei sollte neben der maximal zugelassenen Einzel- und Tagesdosierung vor allem der klinische Zustand des Patienten, besonders im Hinblick auf eine eingeschränkte Nieren- sowie Leberfunktion, Berücksichtigung finden. Eine Organeinschränkung muss bei der Verordnung und Dosierung von Arzneistoffen berücksichtigt werden, um Schäden als Folge inadäquater bzw. zu hoch dosierter Verordnung zu vermeiden.

Die Beurteilung von Verordnungen mit höherer als zugelassener Einzel- bzw. Tagesdosis erfolgte in der vorliegenden Arbeit auf Basis der Arzneimittelzulassung unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit. Die Beurteilung der Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgte auf Basis der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Untersuchungen der National Kidney Foundation USA<sup>3</sup> haben ergeben, dass die GFR den besten Marker zur routinemäßigen Beurteilung der Nierenfunktion darstellt [Vassalotti et al. 2007]. Die Autoren definieren in ihrer Arbeit eine chronische Nierenerkrankung durch das Vorliegen von Nierenschäden bzw. einer GFR kleiner als  $60\text{mL/min/1,73m}^2$  über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten unab-

---

<sup>3</sup> National Kidney Foundation USA = amerikanische Nierenstiftung

hängig von der Ursache. Die Abschätzung der GFR ist abhängig vom Serumkreatininwert, dem Alter, dem Geschlecht, der ethnischen Herkunft sowie der Körperoberfläche. Die Empfehlung zur Bestimmung der GFR beziehen sich auf die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease Study nach Levey et al. [Levey et al. 1999]) als eine präzise Methode zur Abschätzung der Nierenfunktionseinschränkung prähospitalisierter Patienten unabhängig von ihrer Diagnose. Auch im Universitätsklinikum Essen dient die Abschätzung der Nierenfunktion mithilfe der MDRD-Formel bei Aufnahme als wichtiger Anhaltspunkt zur Einschätzung der Nierenfunktionsleistung der Patienten. Aus diesen Gründen wurde die MDRD-Formel auch in der vorliegenden Arbeit zur Berechnung der GFR verwendet, wobei die Einteilung der Nierenfunktionseinschränkung in Anlehnung an die Angaben der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative der National Kidney Foundation USA<sup>4</sup> erfolgte. Innerhalb dieser Einteilung wird die Schätzung der glomerulären Filtrationsrate zusätzlich durch eine Bestimmung des Proteingehaltes im Urin (Proteinurie) ergänzt. Dadurch ist eine genauere Darstellung der ansonsten nicht validierten Bereiche der Nierenleistung bei  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  möglich (siehe Tabelle 2.6.1).

**Tabelle 2.6.1: Einteilung der Nierenfunktionsleistung nach KDOQI (National Kidney Foundation 2002)**

<b>Stadium</b>	<b>Glomeruläre Filtrationsrate in mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>Proteinurie nachweisbar</b>	<b>Proteinurie nicht nachweisbar</b>
1*	>89	normale Nierenfunktion	Normalbefund
2*	60-89	milde Nierenfunktionseinschränkung	Milde Nierenfunktionseinschränkung, aber <b>keine</b> Nierenkrankheit
3**	30-59	Moderate Nierenfunktionseinschränkung	
4**	15-29	Schwere Nierenfunktionseinschränkung	
5**	<15	Chronisches Nierenversagen	
* In Stadium 1 und 2 ist zur Diagnose einer Nierenkrankheit immer der Nachweis von Eiweiß im Urin oder der Beleg durch ein bildgebendes Verfahren notwendig			
** In den Stadien 3-5 gründet sich die Diagnose ausschließlich auf der glomerulären Filtrationsrate			

<sup>4</sup> National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) = Initiative der National Kidney Foundation USA zur Entwicklung und Implementierung evidenzbasierter Praxisleitlinien zur Behandlung und Betreuung von Patienten in jedem Stadium eingeschränkter Nierenfunktion sowie anverwandten Krankheitsbildern.

In der vorliegenden Untersuchung erfolgt die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate mit Hilfe der Verordnungsunterstützungsoftware RpDoc®. Es wurde keine Beurteilung der Proteinurie vorgenommen, so dass sich die Darstellung der in Kapitel 3 folgenden Ergebnisse auf die Stadien 3 bis 5 der Nierenfunktionseinschränkung beschränkt und Werte des Stadiums 1 und 2 als  $>60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  dargestellt werden.

### ***Arzneimittel mit zu niedriger Einnahmefrequenz***

Es wurde untersucht, ob bestehende Medikationen in einer Frequenz verordnet wurden, welche die minimale Dosierungshäufigkeit unterschreitet und daher nicht geeignet ist die beabsichtigte Wirksamkeit zu erreichen.

### ***Relevante Interaktionen und Kontraindikationen***

Die Untersuchungen der Arzneitherapie auf bestehende relevante Interaktionen und Kontraindikationen erfolgte unter Verwendung der zu den Arzneimitteln zur Verfügung stehenden Fachinformationen sowie der in der elektronischen Verordnungs- und Prüfsoftware RpDoc® hinterlegten Datenbank. In dieser sind Interaktionen und Kontraindikationen nach ihrer durch Expertenmeinungen begründeten Relevanz dargestellt. Die Schweregrad-Einteilung wird durch eine farbliche Darstellung in Form eines „Ampelschemas“ symbolisiert. Durch die Farbe Rot werden schwerwiegende Interaktionen und Kontraindikationen gekennzeichnet. Diese stellen in ihrem Auftreten und ihrer Ausprägung eine Patientengefährdung dar, sind zumeist als absolut kontraindiziert einzuordnen und wurden somit als vermeidbares Medikationsrisiko bewertet (z.B. MAO B-Hemmer zusammen mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmer). Interaktionen und Kontraindikationen des mittleren Schweregrades sind durch die Farbe Gelb gekennzeichnet. Die auf diese Weise gekennzeichneten Arzneimittel bzw. deren Kombinationen sollten möglichst vermieden werden. Der Benutzer erhält während der Bearbeitung Informationen, auf Basis welcher klinischen Faktoren er die Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Verordnung einer gelben Interaktion bzw. Kontraindikation treffen kann und inwiefern Alternativen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus wird er über anzuwendende Vorsichtsmaßnahmen bei zwingend notwendiger Beibehaltung der Arzneimittel informiert. In der durchgeführten Untersuchung wurde die Entscheidung, ob es sich bei einer gelben Interaktion/Kontraindikation um ein Medikationsrisiko oder ein aufgrund der Notwendigkeit der Therapie zu akzeptierendes Risiko handelt auf Basis der Angaben der Software RpDoc® sowie des klinischen Gesamtbildes getroffen (z.B. ACE-

Hemmer und kaliumsparende Diuretika). Bei Unklarheiten wurde durch Rücksprache mit den behandelnden Ärzten in der Klinik eine Einschätzung im Konsensverfahren erreicht. In der dritten Kategorie, den sogenannten grünen Interaktionen/Kontraindikationen, sind solche Arzneimittel zu finden, deren Gabe zu einem synergistischen Arzneimittelleffekt führen kann oder bei denen andere Wirkstoffe der gleichen Wirkstoffgruppe von einer Interaktion/Kontraindikation einer höheren Kategorie betroffen sind.

### ***Doppelverordnungen***

Als Doppelverordnungen wurden diejenigen Verordnungen gewertet, bei denen der gleiche Wirkstoff beziehungsweise die gleiche Wirkstoffgruppe ohne erkennbaren klinischen Grund mehrfach und zeitgleich verordnet wurden. Zur Beurteilung wurden die Fachinformationen sowie neueste wissenschaftliche und leitliniengerechte Erkenntnisse berücksichtigt.

### ***Falsche/ungünstige Wirkstoffe***

Es wurden diejenigen Verordnungen gewertet, die im Rahmen ihrer Zulassung und unter Berücksichtigung der Notwendigkeit von Off-Label-Verordnungen (klinisch notwendige Verordnung außerhalb der Zulassung) als nicht für das Behandlungsziel geeignet eingeordnet wurden und/oder für die eine andere, besser geeignete Alternative zur Verfügung stand.

### ***Teilbarkeitsfehler***

Arzneimittel können aus verschiedenen Gründen von einer Teilbarkeit ausgenommen werden. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um die arzneimitteltechnologische Formulierung der Arzneiform. So dient der magensaftresistente Überzug einer Omeprazol-Tablette zum Schutze des Wirkstoffs vor der Magensäure. Darüber hinaus wurden solche Tablettenteilung als Risiko gewertet, die außerhalb der durch die Zulassung vorgegebenen Teilbarkeit einer Tablette vorgenommen wurden (Bsp.: Viertelung einer ausschließlich halbbierbaren Ramipril-Tablette).

### ***Sonstige Arzneimitteltherapierisiken***

Zusätzlich zu den oben genannten potenziellen Arzneimitteltherapierisiken wurden im Verlauf der Untersuchung weitere potenzielle Medikationsfehler erhoben. Es handelt sich um folgende potenziellen Arzneitherapierisiken:

- Unzureichende Therapieüberwachung
- Nichtbeachtung einer besseren Behandlungsalternative

- Inadäquate Verordnung einer Darreichungsform
- Inadäquate Patientenadhärenz (mangelnde Therapietreue)
- Krankenhausbedingte Pause eines an einer Interaktion beteiligten Wirkstoffs ohne Angaben über die geplante Weiterführung der Verordnung
- Nichtbeachtung einer Unverträglichkeit/Allergie
- Nichtbeachtung einer bestehenden Arzneimittelabhängigkeit
- Unzureichende Behandlung einer unvermeidbaren Nebenwirkung

Die Ausprägung der sonstigen Risiken wurde nicht im Detail untersucht, da eine zweifelsfreie Bewertung der risikoverursachenden Prozessbeteiligten, der Grundursache des potenziellen Arzneitherapierisikos beziehungsweise der klinischen Relevanz der Problematik nicht möglich war.

## **2.7 Ermittlung und Beurteilung potenziell arzneimittelbedingter Schäden**

Für die Ermittlung und Beurteilung potenziell arzneimittelbedingter Schäden wurde der UAW-Check als Zusatzfunktionalität des Arzneimitteldokumentations- und Prüfsystems RpDoc<sup>®</sup> verwendet. Dieses prüft Symptome des Patienten gegen mögliche Nebenwirkungen der eingenommenen Arzneimitteltherapie. Ziel dieses Vorgehens war eine Beschreibung des bestehenden Arzneitherapierisikos zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie des Anteils an bereits erfolgten, potenziell arzneimittelbedingten Schäden. Zu diesem Zweck wurden mithilfe der arzneimittelbezogenen Daten sowie den in RpDoc<sup>®</sup> hinterlegten Datenbanken auf Basis des arznei-telegramms<sup>®</sup> Listen der innerhalb der individuellen Therapie möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) generiert. Diese Listen unterteilen sich in Symptome des Körpers und des Organsystems, zum Beispiel Übelkeit und Erbrechen, sowie in Symptome, die anhand von Veränderungen der Laborparameter erkennbar sind, zum Beispiel Transaminaseanstieg oder Harnsäurerhöhung. Berücksichtigt wurden Symptome mit einer sehr häufigen (>10%), häufigen (10% - 1%) oder gelegentlichen (1% - 0,1%) Häufigkeit des Auftretens laut Zulassung. Anhand der Listen wurden die Patienten im Anschluss an die Anamnese ein weiteres Mal befragt, wobei explizit das Vorliegen der anhand der Systemdaten als möglich erkannten Symptome abgefragt wurde. Die durch den Patienten genannten potenziellen UAW wurden im Folgenden bezüglich ihres kausalen Zusammenhangs zur Arzneitherapie, ihrer Vermeidbarkeit, ihres Schweregrades sowie ihres Zusammenhangs zur Krankenhausaufnahme beurteilt. Diese Bewertung erfolgte im Konsensverfahren durch die

Autorin sowie einen weiteren Mitarbeiter des Instituts für Arzneitherapiesicherheit unter Verwendung von Algorithmen. Bei einem Algorithmus handelt es sich um ein problemorientiertes Ablaufschema, dessen Bearbeitung schrittweise zu einer Einschätzung des zu beurteilenden Problems führt. Von Vorteil ist in diesem Zusammenhang die durch den starren Aufbau des Algorithmus erreichte Standardisierung der Bewertung, die eine Vergleichbarkeit in der Entscheidungsfindung ermöglicht. Algorithmen sind im Bereich der Arzneitherapiesicherheitsforschung verbreitet und bieten in der Bewertung potenziell arzneimittelbedingter Schäden ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Sie gelten als leicht durchführbar und weisen eine gute Evidenz auf. Die in der Literatur genannten Algorithmen unterscheiden sich in ihrem Blickwinkel, den zugrundeliegenden Definitionen, ihrem Zeitaufwand und somit auch ihrer Verwendbarkeit in der Praxis. Keiner der Algorithmen zur Beurteilung unerwünschter Arzneimittelereignisse kann bisher als Goldstandard angesehen werden [Agbabiaka et al. 2008]. Die in dieser Untersuchung verwendeten Algorithmen werden im Folgenden näher erläutert:

### ***Beurteilung der Kausalität zwischen der Arzneitherapie und einem potenziell arzneimittelbedingten Schaden***

Für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen der potenziellen UAW und der Arzneitherapie des Patienten wurde eine detaillierte Recherche innerhalb der bereits zur Verfügung stehenden Literatur durchgeführt. Ausschlaggebende Kriterien für die Verwendbarkeit eines Algorithmus waren dabei eine praxistaugliche Durchführbarkeit sowie eine weitestgehende Übereinstimmung mit den in dieser Arbeit untersuchten Risikobereichen. Aufgrund dieser Anforderungen wurde der Algorithmus von Howard et al. als optimal geeignet für die durchzuführende Kausalitätsbewertung identifiziert [Howard et al. 2003]. Es handelt sich um einen Algorithmus, der Arzneitherapierisiken unabhängig ihrer möglichen Vermeidbarkeit mit einbezieht. Folgende Fragestellungen waren zu beantworten:

- Handelt es sich um eine bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung, Vergiftungserscheinung oder Reaktion auf eine unterlassene oder inadäquate Arzneitherapie?
- Besteht ein vernünftiger zeitlicher Zusammenhang zwischen Ansetzen bzw. Absetzen der Behandlung und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses?
- Lässt sich das unerwünschte Ereignis durch Lösen von Behandlungsdefiziten (z.B. Gabe eines vergessenen Arzneimittels etc.) aufheben?



- Lässt sich das Risiko weiterer Probleme wahrscheinlich durch Dosisverringern oder -erhöhung, Behandlungsabbruch bzw. -beginn oder engere Therapieüberwachung reduzieren?
- Lässt sich das unerwünschte Ereignis *nicht* durch einen anderen prädisponierenden Zustand des Patienten erklären oder bedingt die An- bzw. Abwesenheit des Arzneimittels eine Verschlechterung des prädisponierenden Zustandes?
- Lässt sich die arzneimittelbedingte Reaktion durch Dosisverringern oder Absetzen lösen (Dechallenge)?
- Lässt sich die arzneimittelbedingte Reaktion unter erneuter Gabe wieder auslösen (Rechallenge)?
- Zeigen Laboruntersuchungen toxische Arzneimittelkonzentrationen oder arzneimittelbedingte Stoffwechselveränderungen?

Wurden fünf dieser Fragen mit Ja beantwortet, handelte es sich um einen als gesichert angenommenen kausalen Zusammenhang zwischen der Therapie und dem potenziell arzneimittelbedingten Schaden, bei vier mit Ja beantworteten Fragen um einen wahrscheinlichen Zusammenhang. Mögliche bzw. unwahrscheinliche Zusammenhänge wurden durch 3 bzw. 2 oder weniger bejahte Fragen erhoben.

Um eine möglichst realistische Darstellung der arzneimittelbedingten Schädigungssituation bei Krankenhausaufnahme zu gewährleisten, wurden im weiteren Verlauf nur die Symptome mit sicherem und wahrscheinlichem kausalem Zusammenhang zur Arzneitherapie als unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) betrachtet und in der Auswertung berücksichtigt.

### ***Beurteilung des Schweregrades unerwünschter Arzneimittelereignisse***

Für die Beurteilung eines potenziell arzneimittelbedingten Schadens ist nicht nur der kausale Zusammenhang zur Arzneitherapie, sondern auch die Schwere des Schadens für den Patienten von Bedeutung. Einen Ansatz zur Einschätzung des Schweregrades eines unerwünschten Arzneimittelereignisses (UAE) bietet das National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)<sup>5</sup> [[www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org)]. Die Beurteilung des Schweregrades eines unerwünschten Arzneimittelereignisses erfolgt bei NCC MERP mithilfe der Verknüpfung eines erfolgten Schadens mit der daraus resultierenden notwendigen Intervention (s. Tabelle 2.7.1).

---

<sup>5</sup> NCC MERP: Zusammenschluss aus 27 US-amerikanischen Organisationen mit dem Ziel der vollständigen Vermeidung von Medikationsfehlern

**Tabelle 2.7.1: Schweregradeinteilung nach NCC MERP**

<b>Schweregrad der Schädigung</b>	<b>Erforderliche Intervention</b>
Gering	Keine
Mittelgradig	Ambulante Betreuung
Schwer	Akute Hospitalisierung oder Verlängerung eines bestehenden Aufenthaltes
Sehr schwer	Intensivmedizinische Betreuung
Lebensbedrohlich	Akut lebenserhaltende Betreuung
Tödlich	Betreuung kann den Tod nicht verhindern

Diese Verknüpfung zu einer aufgrund eines Schadens durchzuführenden Intervention stellt eine häufig verwendete Beurteilung des Schweregrades aus Sicht des Behandlers dar. In einem alternativen Ansatz konzentrierte sich die Forschungsgruppe um David Bates in ihrer Einteilung des Schweregrades hingegen auf eine Betrachtung der Problematik aus Patientensicht [Bates et al. 1995b]. Die dort vorgenommene Einteilung in tödliche, lebensbedrohliche, ernste und wesentliche Schwere des Ereignisses leitete sich nach Folli et al. von der für den Patienten resultierenden gesundheitlichen Gefährdung ab [Folli et al. 1987].

In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden genannten Algorithmen so miteinander verknüpft, dass eine Klassifikation zur Berücksichtigung der notwendigen Intervention, der Patientengefährdung sowie der Beeinträchtigung der Lebensqualität entstand (Tabelle 2.7.2). Der Bewertung der persönlichen Beeinträchtigung aus Patientensicht wurde dabei die höchste Priorität zugeteilt.

**Tabelle 2.7.2: Schweregradeinteilung in der vorliegenden Arbeit**

<b>Stufe des Schweregrades</b>	<b>Folge der Schädigung</b>
I	Keine Beeinträchtigung
II	Mäßige Beeinträchtigung und/oder Gefährdung; ggf. ambulante Behandlung
III	Starke Beeinträchtigung und/oder Gefährdung; ggf. ambulante Behandlung
IV	Stationäre Behandlung
V	Dauerhafte Schädigung
VI	Tod

### ***Beurteilung der Vermeidbarkeit unerwünschter Arzneimittelereignisse***

Schäden infolge von Medikationsfehlern gelten als potenziell vermeidbar [Bates et al. 1995b]. In einer dänischen Untersuchung wurde der enge Zusammenhang zwischen einem Fehler und dem daraus resultierenden vermeidbaren Schaden dargestellt indem ein Ereignis als definitiv vermeidbar galt, falls es sich um die Konsequenz aus der Nichtbefolgung medizinischer Grundsätze und vorgegebener Leitlinien handelte. Nicht vermeidbar war ein Schaden, welcher trotz vollständiger Einhaltung der adäquaten medizinischen Verhaltensweisen eingetreten war [Hallas et al. 1990]. Die Beurteilung der Vermeidbarkeit innerhalb der vorliegenden Untersuchung erfolgte in Anlehnung an diese Hypothese. Zur Einschätzung diente eine Modifikation eines Algorithmus nach Schumock und Thornton [Schumock und Thornton 1992]. Dieser Algorithmus wurde als geeignet betrachtet, da er trotz seiner zeitsparenden und unkomplizierten Bearbeitung eine breitgefächerte und eindeutige Bewertung der Vermeidbarkeit potenziell arzneimittelbedingter Schäden in Anlehnung an die genannte Definition zulässt.

Ein Symptom galt als vermeidbar, wenn eine der folgenden Fragen mit Ja beantwortet werden konnte:

- Ist das beteiligte Arzneimittel nicht angemessen für den klinischen Zustand des Patienten oder gibt es eine besser Behandlungsalternative?
- Ist die Anwendung des Arzneimittels im Hinblick auf Dosisstärke, Applikationsform oder –weg oder Frequenz nicht angemessen für Alter, Gewicht, Geschlecht oder klinischen Zustand des Patienten?
- Wurde notwendiges Drug Monitoring (Arzneimittel-Plasmaspiegelkontrolle) oder ein erforderlicher Labortest nicht durchgeführt?
- Wurde durch das betroffene Arzneimittel in der Vergangenheit bereits eine Allergie oder ein UAE ausgelöst?
- Ist eine Arzneimittelinteraktion beteiligt?
- Waren toxische Serumspiegel oder arzneimittelbedingte Laborwertveränderungen dokumentiert?
- Ist mangelnde Therapietreue am UAE beteiligt?
- Wird eine notwendige Begleitmedikation nicht oder nicht in ausreichendem Maße gegeben?

### ***Beurteilung des Zusammenhangs zwischen unerwünschter Arzneimittelwirkung und Krankenhausaufnahme***

In der internationalen Literatur wird die Anzahl an Patienten, deren Krankenhausaufnahme direkt mit unerwünschten Arzneimittelereignissen im Zusammenhang stehen mit 2,4 bis 12% angegeben [Hallas et al. 1993, Mjorndal et al. 2002, Pirmohamed et al. 2004, Schneeweiss et al. 2002, Senst et al. 2001, Stanton et al. 1994]. Die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens kommen durch Abweichung in der Definition des zu untersuchenden Zielparameters, unterschiedliche Zielsetzungen und unterschiedliche Patientengruppen zustande. Aufgrund der Uneinheitlichkeit der Ergebnisse sowie der fehlenden Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf den deutschen Gesundheitssektor wurde der Zusammenhang zwischen einem potenziell arzneimittelbedingten Schaden und der Krankenhausaufnahme in der vorliegenden Arbeit neu bewertet. Im Rahmen der Suche und Analyse verwendbarer Bewertungsalgorithmen wurde ein von Howard et al. begründeter Algorithmus aufgrund seiner zur hier verwendeten Definition eines potenziell arzneimittelbedingten Schadens passenden Begrifflichkeit als am besten geeignet identifiziert. Es handelt sich um einen 4-Punkte Score, dessen geringe Komplexität im Anschluss an die Bewertung der Kausalität, des Schweregrads und der Vermeidbarkeit eine eindeutige und zeitsparende Einschätzung des Zusammenhangs zwischen UAE und Krankenhausaufnahme ermöglicht (Tabelle 2.7.3).

**Tabelle 2.7.3: Ursächlicher Beitrag einer UAE zur Krankenhausaufnahme nach Howard et al.**

<b>Score</b>	<b>Beitrag der UAE zur Krankenhausaufnahme</b>	<b>Erläuterung</b>
0	Kein Beitrag	Andere Symptome oder Umstände sind der Grund für die Krankenhausaufnahme.
1	Beitrag von geringer Bedeutung	Der Beitrag des UAE zur Krankenhausaufnahme ist gering oder ungewiss. Der Patient wäre auch ohne das Auftreten dieses Symptoms aufgenommen worden.
2	Teilbeitrag	Das UAE leistet einen wesentlichen Beitrag zur Krankenhausaufnahme, aber auch andere Faktoren tragen maßgeblich dazu bei.
3	Entscheidender Beitrag	Das UAE ist der Grund für die

## 2.8 Beurteilung des Schädigungspotentials von Arzneimitteltherapierisiken

Wie in den vorherigen Abschnitten erläutert, wurden die Patienten zunächst getrennt hinsichtlich ihres Arzneimitteltherapierisikos sowie dem Vorliegen potenziell arzneimittelbedingter Schäden bei Krankenhausaufnahme charakterisiert. Für eine abschließende Beurteilung des Ausmaßes unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit wurde anschließend der Zusammenhang zwischen auftretenden Arzneimittelrisiken und potenziell daraus folgenden Schäden betrachtet.

Der Arbeitskreis um David Bates definiert unerwünschte Arzneimittelereignisse als Schäden infolge medizinischer Interventionen in Form von Arzneimitteln [Bates et al. 1995a]. Sie können Folge von Medikationsfehlern sein. In diesem Fall sind sie aufgrund der Verstöße gegen allgemein anerkannte Richtlinien der Therapie als vermeidbar anzusehen. Das National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention USA (NCC MERP) stellt einen Zusammenhang zwischen Medikationsfehlern und daraus resultierenden unerwünschten Arzneimittelereignissen her. Mit Hilfe der Stärke der potenziell arzneimittelbedingten Schädigung erfolgt eine Kategorisierung des potenziell verantwortlichen Medikationsfehlers. Zu dem Zweck, aus den in der Untersuchungsgruppe aufgedeckten Arzneimitteltherapierisiken sowie potenziell arzneimittelbedingten Schäden Konsequenzen für die Routineversorgung ableiten zu können, wurde in Anlehnung an die genannten Vorarbeiten an dieser Stelle ein Zusammenhang zwischen den erhobenen Arzneimitteltherapierisiken und den parallel aufgetretenen Schäden hergestellt. Jedes in der Untersuchungsgruppe aufgetretene unerwünschte Arzneimittelereignis (Ereignisse mit sicherem oder wahrscheinlichem Kausalzusammenhang) wurde im Hinblick auf das Vorliegen eines potenziell verantwortlichen Medikationsrisikos und dessen Vermeidbarkeit untersucht. Hierzu wurde jedes als Auslöser des Ereignisses in Betracht kommende Arzneimittel der betroffenen Patienten bewertet. Abhängig von der Häufigkeit einer resultierenden Schädigung wurde das Schädigungspotential eines Arzneimitteltherapierisikos festgelegt.

## 2.9 Statistik

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software Microsoft Office Excel® 2010 und dem Statistikprogramm IBM SPSS® Statistics, Version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Die Datenerfassung erfolgte dabei in Excel®. Anschließend wurden die Daten in die Software SPSS® importiert, wobei jeder Variable das passende Messniveau zugeordnet wurde. Im weiteren Verlauf wurden die Patientencharakteristika, die Arzneimitteltherapierisiken und die untersuchten potenziell arzneimittelbedingten Schäden zunächst deskriptiven statistischen Analysen unterzogen.

Da für die statistische Verarbeitung der Datensätze die Frage der Normalverteilung von Bedeutung ist, wurde das Vorliegen einer Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei einer Stichprobe (Anpassungstest) untersucht. Folgende Ergebnisse wurden dabei ermittelt:

- Patientencharakteristika (Anzahl eingenommener Arzneimittel, Alter, Nierenfunktion): normalverteilt
- Daten aus Überprüfung der intellektuell durchgeführten Anamnese: normalverteilt
- Daten aus Überprüfung der elektronisch unterstützten intellektuellen Anamnese: nicht normalverteilt
- Arzneimitteltherapierisiken: nicht normalverteilt
- Potenziell arzneimittelbedingte Schäden: nicht normalverteilt

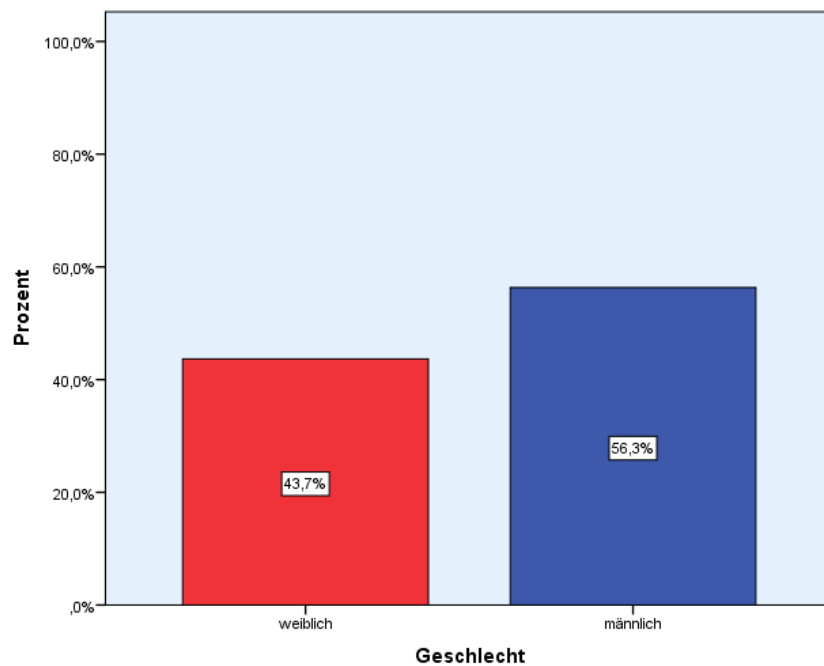
Die Berechnung von Zusammenhängen bei normalverteilten Daten erfolgte mit Hilfe des Mittelwertvergleichstest (t-Test) sowie des nichtparametrischen Tests nach Mann und Whitney (U-Test). Die Berechnung von Zusammenhängen nicht normalverteilter Daten erfolgte bei unabhängigen Stichproben (z.B. Risiken) ausschließlich mittels des nichtparametrischen Tests nach Mann und Whitney (U-Test). Bei nicht normalverteilten Daten abhängiger Stichproben erfolgte die Zusammenhangsanalyse mittels des nichtparametrischen Wilcoxon-Test (Bsp. Zeitbedarfsvergleich). Darüber hinaus wurden Zusammenhangsuntersuchungen nominaler und ordinaler Daten mit Hilfe des Prinzips der Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

##### ***Geschlecht***

Von den in die Untersuchung aufgenommenen 300 Patienten waren 43,7% (n=131) weiblich und 56,3% (n=169) männlich (s. Abbildung 3.1.1).



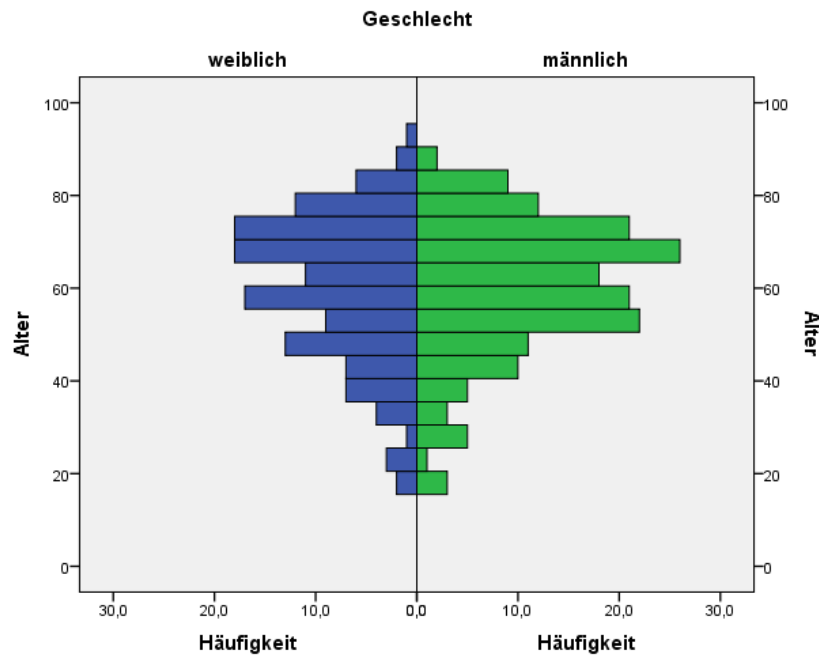
**Abbildung 3.1.1: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv**

Der Anteil männlicher Patienten war auf allen Stationen der inneren Medizin höher als der Anteil weiblicher Patienten. Im Bereich der Chirurgie überwog der Anteil weiblicher Patienten.

##### ***Alter***

Der Altersdurchschnitt der Patienten lag im Mittel bei 60 Jahren, wobei bei Frauen und Männern kein Unterschied im Altersdurchschnitt zu erkennen war (60,2 Jahre vs. 60,1 Jahre). Auch der Median, der mittlere Wert der Verteilung, wies keinen signifikanten Unterschied auf (in beiden Fällen 62 Jahre,  $p=0,888$ ).

Abbildung 3.1.2 zeigt eine weitestgehend vergleichbare Verteilung nach Geschlecht mit einer Häufung der Patienten zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr.



**Abbildung 3.1.2: Altersstruktur abhängig vom Geschlecht**

Die Patientenverteilung auf die drei in Abschnitt 2.6 genannten Alterskategorien (Kategorie 1: <65 Jahre; Kategorie 2: 65-79 Jahre; Kategorie 3: ≥80 Jahre) stellte sich wie folgt dar:

**Tabelle 3.1.1: Geschlechterverteilung innerhalb der Alterskategorien sowie Anteil der Alterskategorien am Gesamtkollektiv**

Alterskategorie	Geschlecht (Anteil bezogen auf Alterskategorie)		Anteil am Gesamtkollektiv
	weiblich	männlich	
<65 Jahre	42,0%	58,0%	56,3%
65-79 Jahre	46,2%	53,8%	35,3%
≥80 Jahre	44,0%	56,0%	8,3%

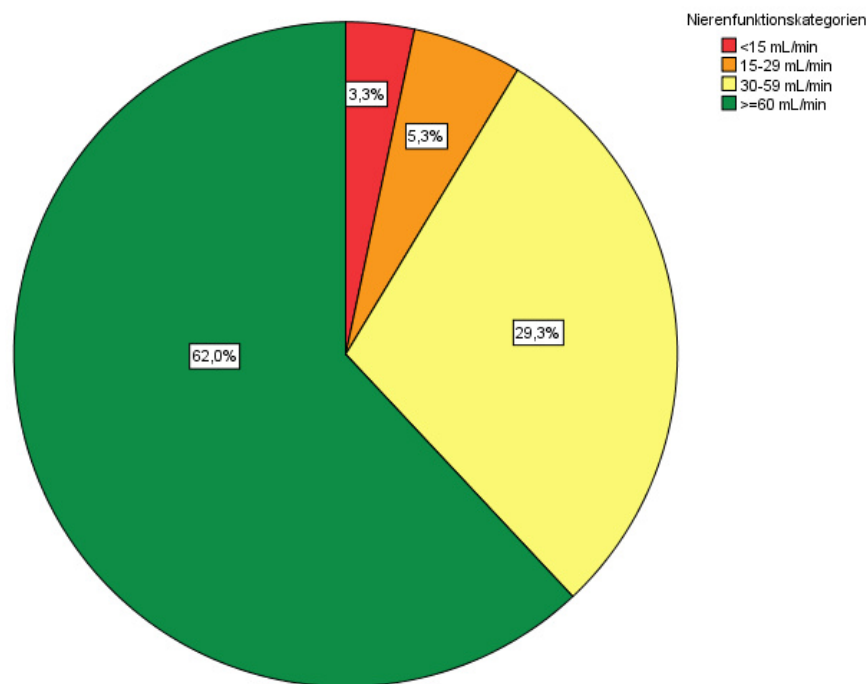
Es zeigt sich, dass das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten in allen Gruppen relativ konstant war.

43,6% der in die Untersuchung aufgenommenen Patienten hatten ein Alter von 65 Jahren oder mehr.



### **Nierenfunktion**

Im Verlauf der Untersuchung wurde bei 297 Patienten die Nierenfunktion mithilfe der MDRD- Formel eingeschätzt (s. Abschnitt 2.6). Bei den verbleibenden 3 Patienten der Studienpopulation stand bei Krankenhausaufnahme kein Kreatininwert zur Beurteilung der Nierenfunktion zur Verfügung. Die durchschnittliche Nierenleistung, angegeben als glomeruläre Filtrationsrate (GFR), lag bei 63,7 mL/min. Der Median der Nierenfunktion lag bei 66 mL/min. In Abbildung 3.1.3 zeigt sich, dass mehr als ein Drittel der Patienten (37,9%) in der Untersuchungsgruppe unter einer im Rahmen der Medikamentendosierung zu beachtenden Nierenfunktionseinschränkung (GRF <60 mL/min) zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme litten.



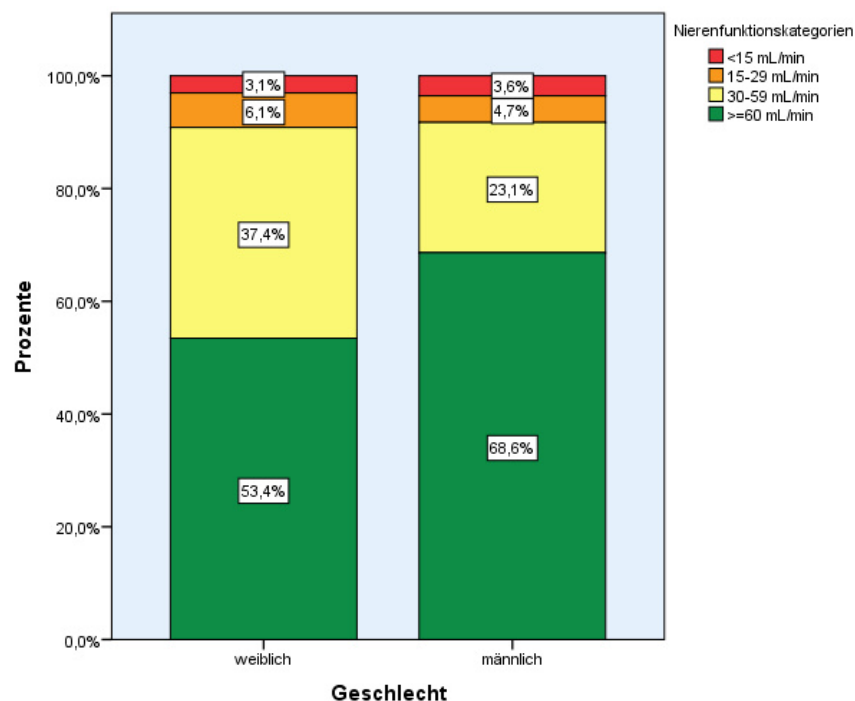
**Abbildung 3.1.3: Verteilung der Studienpopulation auf die vier Kategorien der Nierenfunktionseinschränkung**

Nahezu jeder 10. Patient in der Untersuchungsgruppe (8,6%) wies mit einer Nierenfunktion von 29 mL/min oder kleiner eine glomeruläre Filtrationsrate auf, bei welcher sehr häufig gravierende Anpassungen der Medikation notwendig werden beziehungsweise die Einnahme als kontraindiziert gilt (Bsp.: Spironolacton).

In der Betrachtung der Kategorisierung der Patienten nach Geschlecht hat sich gezeigt, dass im Bereich des chronischen Nierenversagens nahezu vergleichbar viele Frauen und Männer betroffen waren (3,1% vs. 3,6%). In den Kategorien zwei und drei der Nierenfunktionseinschränkung (schwere sowie moderate Einschränkung

der Nierenleistung) waren Frauen häufiger vertreten (6,1% vs. 4,7% bei GFR 15-29 mL/min; 37,4% vs. 23,1% bei GFR 30-59 mL/min). Im Bereich einer akzeptablen Nierenleistung (GFR > 60mL/min) überwog der männliche Patientenanteil (68,6% vs. 53,4%).

Während 46,6% der weiblichen Patienten unter einer mindestens moderaten Nierenfunktionseinschränkung litten, waren dies bei den männlichen Patienten lediglich 31,4% (s. Abbildung 3.1.4). Insgesamt litten die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientinnen unter einer signifikant schlechteren Nierenfunktion im Vergleich zu der mittleren Nierenfunktionsleistung männlicher Patienten in der Untersuchungsgruppe (Medianvergleich nach Mann-Whitney: 62,5 mL/min vs. 70,0 mL/min;  $p < 0,01$ ).



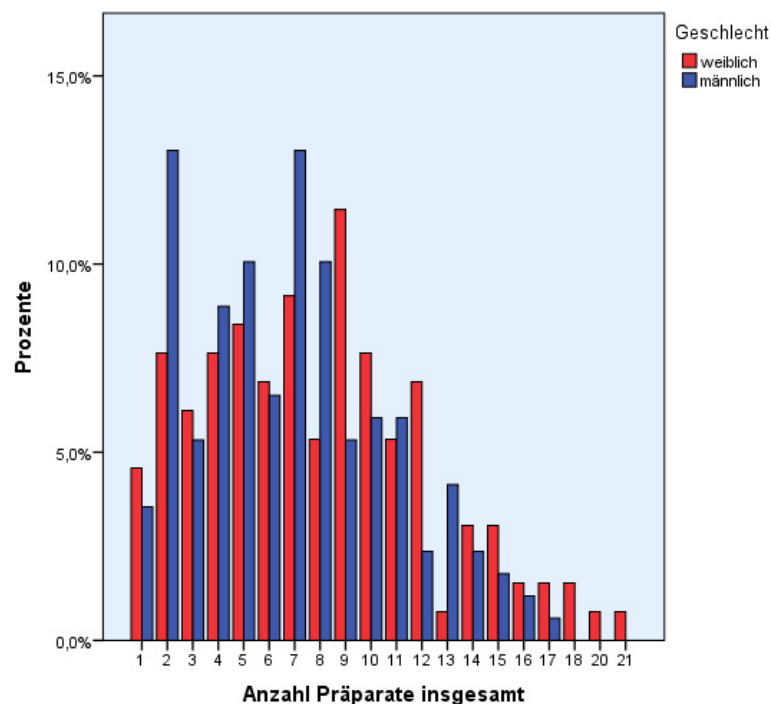
**Abbildung 3.1.4: Verteilung auf die Kategorien eingeschränkter Nierenfunktion bezogen auf die Geschlechterverteilung**

Alle Patienten mit einer Nierenfunktion <15mL/min und 93,8% aller Patienten mit einer GFR von 15-29 mL/min waren in einem Alter von 79 Jahren oder jünger. Eine schwere Nierenfunktionseinschränkung war somit kein ausschließlich den Hochaltigen zuzuordnendes Problem. Mehr als die Hälfte der Patienten mit einer Nierenleistung von 30-59 mL/min waren älter als 65 Jahre (60,3%). Im Vergleich der Mittelwerte der Alterskategorien betrachtet nahm die Nierenfunktion mit steigendem Lebensalter ab. Die Altersgruppe der Patienten unter 65 Jahren wies die im Mittel

signifikant höchste Nierenleistung auf (66,6 mL/min,  $p < 0,05$ ). Neben der Nierenleistung im Mittel nahmen auch die Abweichungen zwischen den einzelnen Nierenleistungen der betroffenen Patienten mit steigendem Lebensalter ab.

### **Anzahl eingenommener Arzneimittel**

Bezüglich der Anzahl ambulant eingenommener Arzneimittel pro Patient lag im Studienkollektiv eine Spanne von 1 bis 21 Arzneimitteln vor. Im Durchschnitt wurden 7,3 Arzneimittel pro Patient eingenommen, der Median lag bei 7,0 eingenommenen Arzneimitteln pro Patient. Bezogen auf das Geschlecht waren die untersuchten Frauen vor allem im oberen Bereich Arzneimittelzahl (ab 14 Arzneimitteln pro Patient) häufiger betroffen als die untersuchten Männer (s. Abbildung 3.1.5). Dennoch nahmen Frauen im Vergleich nicht signifikant mehr Arzneimittel ein als Männer. Bei einem Median von 7,0 eingenommenen Arzneimitteln in beiden Geschlechterkollektiv ergab der Mann-Whitney U-Test mit einer Signifikanz von  $p = 0,303$  keinen signifikanten Unterschied.



**Abbildung 3.1.5: Anzahl eingenommener Arzneimittel bezogen auf das Geschlecht**

Der Mittelwert der Arzneimittelanzahl stieg in der Untersuchungsgruppe mit dem Alter an und erreichte seinen Höchstwert in der Alterskategorie von 65 bis 79 Jahre (s. Tabelle 3.1.2). In der Altersklasse der 65-79-Jährigen wurden signifikant mehr Arzneimittel eingenommen als von Patienten mit einem Alter  $< 65$  Jahre (8,4 vs. 6,6;  $p < 0,01$ ). Die Anzahl eingenommener Arzneimittel bei hochaltrigen Patienten mit ei-

nem Alter von 80 Jahren und höher unterschied sich nicht signifikant von den anderen (7,5 Arzneimittel;  $p=0,27$  und  $p=0,26$ ).

**Tabelle 3.1.2: Anzahl eingenommener Arzneimittel nach Alterskategorie**

Anzahl eingenommener Arzneimittel	Alterskategorie < 65 Jahre	Alterskategorie 65-79 Jahre	Alterskategorie >80 Jahre
Mittelwert	6,6	8,4	7,5
Standardabweichung	4,1	4,1	3,7
Spannweite	16	20	13

Bei der Betrachtung der Verteilung der Arzneimittelzahlen auf die Patienten der unterschiedlichen Nierenfunktionskategorien zeigte sich, dass Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ( $GFR \leq 60\text{mL/min}$ ) signifikant häufiger von Polypharmazie ( $\geq 5$  Arzneimittel) betroffen waren, als Patienten mit einer GFR im Normalbereich ( $p<0,01$ ).

## **3.2 Inhalte eines „best practice“ - Anamneseformats**

### **3.2.1 Persönliche Patientenfaktoren**

Bei den persönlichen Patientenfaktoren handelte es sich um Angaben zur eindeutigen Identifizierung des jeweiligen Patienten sowie um Informationen zur Einschätzung der persönlichen, prädisponierenden Faktoren für Arzneitherapierisiken. Die in der vorliegenden Arbeit als zu erfragend identifizierten Patientenfaktoren sowie die Begründung für ihre Erhebungsnotwendigkeit sind in Tabelle 3.2.1 zusammengefasst.

Im Rahmen der Dokumentation der ambulanten Ärzte wurden die Erfassung des Hausarztes sowie die namentliche Nennung der ambulant verordnenden Fachärzte diskutiert. In der Testphase des Anamnesekonzeptes hat sich herausgestellt, dass eine Kontaktaufnahme zu einem Facharzt lediglich bei 8% der Patienten notwendig war. Darüber hinaus verfügten manche Patienten über mehrere Hausärzte oder wurden ambulant ausschließlich von Fachärzten behandelt. Daraus abgeleitet wurde der vom Patienten benannte Therapiekoordinierende Arzt, der in den meisten Fällen dem Hausarzt entspricht, als einzig notwendige ambulante Kontaktperson festgelegt.

**Tabelle 3.2.1: Zu erhebende Patientenfaktoren innerhalb des „best-practice“ Anamnesekonzepts**

<b>Parameter</b>	<b>Begründung der Erhebungsnotwendigkeit</b>	<b>Referenz</b>
Klinik, Abteilung und Station Name, Vorname	Eindeutige Identifizierbarkeit des Patienten	[Grandt et al. 2004]
Geburtsdatum	Beurteilung der Nierenfunktion	Siehe Abschnitt 2.6
	Beurteilung der Medikation im Hinblick auf altersinadäquate Arzneimittel	[Holt et al. 2010, Saha et al. 2008]
Körpergewicht	Beurteilung der Nierenfunktion; Beurteilung bei körperlsgewichtsabhängiger Dosierung; Beurteilung der Körperoberfläche	Siehe Abschnitt 2.6
Körpergröße	Beurteilung der Dosierung bei im Bezug zur Körperoberfläche zu dosierenden Arzneimittel	[Mosteller 1987]
Serumkreatininwert (mg/dl) Nierenfunktion (GFR mL/min)	Beurteilung der Nierenleistung im Hinblick auf nierenfunktionsabhängig zu dosierende Arzneimittel	Siehe Abschnitt 2.6 [Olivier et al. 2009]
Geschlecht	Beurteilung der Nierenfunktion Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Arzneimitteltherapie	Siehe Abschnitt 2.6 [Zopf et al. 2008]
Hausarzt	Erhebung von Informationen in der „best-practice“ Medikationsanamnese Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation an der Schnittstelle ambulanter Bereich/Klinik	[Witherington et al. 2008]
Diagnosen und Symptome	Beurteilung der zum Zeitpunkt der Aufnahme bestehenden	[Lau et al. 2000]

	Diagnosen und Symptome sowie der daraus resultierenden, not- wendigen Arzneimitteltherapie	
Arzneimittelallergien und - unverträglichkeiten	Erkennung und Vermeidung von Arzneimitteltherapierisiken durch die Nichtbeachtung von Arznei- mittelunverträglichkeiten	[Grandt et al. 2005]
Kontrazeption Kinderwunsch Schwangerschaft Stillzeit	Berücksichtigung einer potenziell bestehenden Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter  Erkennung und Vermeidung potenziell inadäquater Arzneimit- tel in der Schwangerschaft und Stillzeit	Pharmakovigilanz- und Bera- tungszentrum für Embryonalto- xikologie Berlin ( <a href="http://www.embryotox.de">www.embryotox.de</a> )
Probleme bei Einnahme und Applikation (Sonde, Schluckbe- schwerden, motorisch- koordinative Einschränkungen, kognitive Beeinträchtigung)	Erkennung und Vermeidung von Arzneimitteltherapierisiken durch eingeschränkte Anwendbarkeit bestimmter Arzneiformen und Hilfsmittel	[Grandt et al. 2005]

---

### 3.2.2 Arzneimittelparameter

Als Grundstock des Anamneseformates wurde in Anlehnung an die Anforderungen an eine Medikationsanamnese und -prüfung (s. Abschnitt 2.4) eine möglichst vollständige Liste der verordneten Arzneimittel sowie der Selbstmedikationsarzneimittel mit Arzneimittelname und Wirkstoff definiert. Da die Einnahme der Selbstmedikation durch den Patienten und nicht durch den Arzt bestimmt ist, muss der Patient explizit bezüglich der zusätzlichen Einnahme befragt werden. Die Notwendigkeit der expliziten Erfragung der Selbstmedikation wird im Rahmen des hier vorgestellten Anamnesekonzeptes deutlich hervorgehoben.

Für jedes Arzneimittel wurden den Beispielen in der Literatur folgend [Safer Health Care Now! Campaign; How-to Guide, 2007] arzneimittelbezogene Erhebungsparameter festgelegt:

- Einzeldosisstärke (Angabe der Stärke mit Einheit)
- Applikationsform

- Applikationsweg
- Dosierungsschema in der Form morgens – mittags – abends – nachts sowie gegebenenfalls zusätzliche Kennzeichnung als Bedarfsmedikation
- Verordner jedes Arzneimittels bzw. Angabe der Einnahme in der Selbstmedikation

Eine Studie nach Beers et al. ergab, dass bei 4 von 5 Patienten (78%) bei Krankenhausaufnahme mindestens ein ambulant eingenommenes Arzneimittel nicht erfasst wurde<sup>6</sup>. Jeder vierte Patient (26%) nahm ein Arzneimittel ein, dessen Verordnung zum Zeitpunkt der Erfassung nicht mehr notwendig war<sup>7</sup> [Beers et al. 1990]. Um eine Überprüfung der Medikation auf diese beiden Arzneimitteltherapierisiken zu ermöglichen, wurde die Erfassung folgender arzneimittelbezogenen Aspekte festgelegt:

- Dem einzelnen Arzneimittel zugeordneter Behandlungsgrund
- Geplante Behandlungsdauer (Beginn sowie ggf. geplantes Ende der Therapie)
- Letzter Einnahmezeitpunkt vor der Anamnese

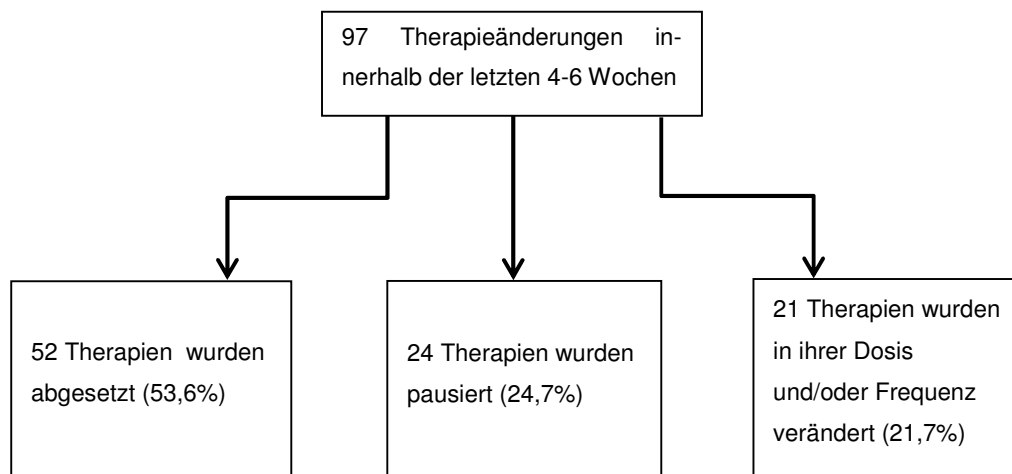
Um eine „best-practice“ Medikationsanamnese zu entwickeln, wurden in der Untersuchung des Patientenkollektivs zusätzlich weitere Erhebungsfaktoren erarbeitet. Aus den Daten der Testphase geht hervor, dass bei 30% der Patienten eine von dem üblichen Dosierungsschema abweichende Eintragung eines Dosierungsintervalls notwendig war. Daraus ergibt sich die Erfassungsnotwendigkeit einer ungewöhnlichen Dosierung in der Anamnese. Therapierelevante Genussmittel wie Nikotin und Alkohol wurden von 22% der untersuchten Patienten regelmäßig konsumiert. Die Daten ließen jedoch erkennen, dass diese Erkenntnis in 90% der Fälle keine klinische Relevanz aufwies. Der Parameter wurde nicht in das Anamnesekonzept aufgenommen.

Um in der Momentaufnahme der Anamnese zum Aufnahmezeitpunkt einen Überblick über zurückliegende Medikationsveränderung zu erlangen, ist die Erfassung kürzlich erfolgter Therapieänderung notwendig. 51% der untersuchten Patienten wiesen mindestens eine Therapieänderung in den letzten 4-6 Wochen vor der Aufnahme in das Universitätsklinikum Essen auf. Insgesamt wurden 97 akute Therapieänderungen bei 100 untersuchten Patienten vor Krankenhausaufnahme vorgenommen (s. Abbildung 3.2.1). Die Heterogenität der Therapieveränderungen macht deutlich, dass in einer „bestmöglichen“ Medikationsanamnese die Möglichkeit einer

<sup>6</sup> „Error of omission“: Schaden durch nicht erfolgte, notwendige Arzneimitteltherapie

<sup>7</sup> „Error of Commission“: Schaden durch erfolgte, nicht notwendige Arzneimitteltherapie

individuellen Dokumentation von Veränderungen in der Arzneimitteltherapie gegeben sein muss.



**Abbildung 3.2.1: Therapieänderungen innerhalb der letzten 4-6 Wochen vor Krankenhausaufnahme**

Als weiterer wichtiger Faktor einer Medikationsanamnese wurde im Rahmen der Recherche die Sicht des Patienten auf seine Medikation identifiziert. Eine Studie von Nelson et al. aus dem Jahr 1996 hat ergeben, dass unter Patienten, die aufgrund unerwünschter Arzneimittelereignisse in ein Krankenhaus aufgenommen wurden, viermal häufiger das Problem einer unzureichenden Therapietreue festgestellt werden konnte, als bei nicht betroffenen Patienten [Nelson und Talbert 1996]. In der vorliegenden Arbeit konnte bei 17% der untersuchten Patienten eine mangelnde Therapietreue nachgewiesen werden. Um eine genauere Einschätzung der Problematik vornehmen zu können, wurden in das Arbeitsformat sowohl die Art der Therapieuntreue als auch die Patientenbegründung aufgenommen. Die Auswertung der Dokumentation unzureichender Therapietreue zeigt, dass im Bereich der Patientenbegründung in 70% der Fälle auf die vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten „Einnahme vergessen“, „mangelndes Therapieverständnis“, „(vermutete) Nebenwirkung“, „Zweifel an der Notwendigkeit“ oder „Zweifel an der Wirksamkeit“ zurückgegriffen wurde. Bei 24% wurde trotz der Auswahlmöglichkeiten eine Freitextbegründung eingetragen. In 6% der Fälle lag keine Begründung vor. Bei der Art der Abweichung wurde in 59% der Fälle eine der Vorgaben „zu wenig/zu selten genommen“, „zu viel/zu häufig genommen“ oder „gar nicht genommen“ gewählt. Das Ergebnis macht deutlich, dass ein Anamneseformat dem Bearbeiter zwar zeitsparende Vorgaben zur Eintragung zu Verfügung stellen sollte, jedoch auch die Möglichkeit der individuellen Bearbeitung durch Freitexteinträge ermöglichen muss.



Um im Anschluss an die Beurteilung der Häufigkeit die Gründe für unzureichende Therapietreue innerhalb der Medikationsanamnese und -prüfung genauer eruieren zu können, wurden die Parameter einer vermuteten unzureichenden Verträglichkeit der Therapie sowie einer vermuteten unzureichenden Wirksamkeit der Arzneimittel in das Anamneseformat aufgenommen. Im weiteren Verlauf der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass jeder sechste Patient (16%) mindestens ein Arzneimittel angeben konnte, bei dem eine unzureichende Wirksamkeit vermutet wurde. Bei allen Patientenvermutungen konnte anschließend eine klinische Relevanz nachgewiesen werden.

### **3.2.3 Stufenkonzept in der „best-practice“-Medikationsanamnese**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Literaturrecherche und Voruntersuchungen wurde im weiteren Verlauf erstmalig ein nach Stufen differenzierter Anamnesestandard entwickelt, dessen Bearbeitung die Zeitverfügbarkeit bei Krankenhausaufnahme berücksichtigt und eine bewusste Anpassung des Datensatzes der Anamnese und Prüfung ermöglicht.

Der hierzu erforderliche Datensatz der „bestmöglichen“ Anamnese wurde aus der dreifachen Zweckbestimmung der Therapieerfassung, der Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung und der sicheren Anschlussverordnung abgeleitet und anhand seiner Bedeutung in drei Stufen unterteilt. Stufe I stellt einen zu erfragenden Minimaldatensatz zur Dokumentation der zum Aufnahmezeitpunkt bestehenden Therapie sowie der Basisangaben zum Patienten dar. Die zusätzliche Erhebung der Informationen aus Stufe II führt im Gesamten zu der Erhebung einer Standardanamnese. Diese Angaben ergänzen die Informationen zur Überprüfung der Medikation auf vermeidbare Arzneimitteltherapierisiken. Die Erhebung der weiterführenden Informationen aus Stufe III ergibt schließlich die bestmögliche Medikationsanamnese, aus der folgend eine bestmögliche Medikationsprüfung möglich wird. In Tabelle 3.2.2 ist die Aufteilung des Gesamtdatensatzes auf die drei genannten Stufen zusammengefasst. Das in der Studie verwendete Format der Anamnese ist zur Ansicht im Anhang dargestellt.

Um die Verwendung des entwickelten Anamnese- und Prüfformats für den Anwender anschaulich darzustellen, wurde eine Standardvorgehensweise entwickelt. In dieser SOP werden neben dem Ziel und Zweck der Medikationsanamnese, dem Prozessablauf sowie den Zuständigkeiten und notwendigen Qualifikationen des durchführenden Personals das genannte Stufenkonzept sowie die Art der Befragung der Patienten erläutert.

**Tabelle 3.2.2: Stufenkonzept der entwickelten Medikationsanamnese**

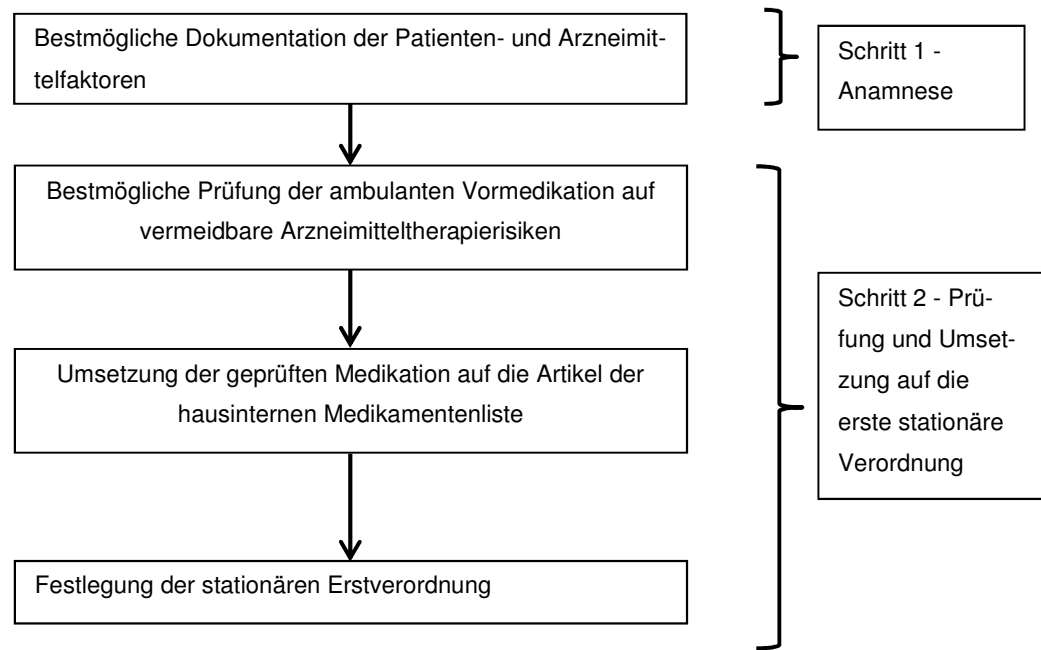
Stufe	Zu erhebende Parameter
Stufe I – Minimaldatensatz	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinik/Abteilung/Station</li> <li>- Name</li> <li>- Geburtsdatum</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- Größe</li> <li>- Gewicht</li> <li>- Nierenfunktion (Kreatinin/GFR)</li> <li>- Hausarzt</li> <li>- Behandlungsgründe</li> <li>- Präparate/Wirkstoffe (Verordnete Arzneimittel <u>und</u> Selbstmedikation)</li> <li>- Einzeldosisstärken</li> <li>- Applikationsform</li> <li>- Applikationsweg</li> <li>- Dosierungsschema</li> <li>- Bedarfsmedikation</li> </ul>
Stufe II – Standardanamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AM-Allergien/-Unverträglichkeiten</li> <li>- Informationen zu Kontrazeption, Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>- Probleme bei der Einnahme/Applikation</li> <li>- Ungewöhnliche (vom normalen Schema abweichende) Dosierungen</li> <li>- Behandlungsdauer</li> <li>- Letzter Einnahmezeitpunkt</li> <li>- Verordner (Kennzeichnung Hausarzt oder Facharzt)</li> <li>- Kennzeichnung der Einnahme in der Selbstmedikation</li> </ul>
Stufe III – „best-practice“ Medikationsanamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapieänderungen in den letzten 4-6</li> </ul>

Wochen

- Unzureichende Verträglichkeit der Therapie
  - Unzureichende Wirksamkeit der Therapie
  - Therapietreue des Patienten
  - Zu klärende Probleme/Fragen
- 

### **3.3 Vergleich einer Anamnese und -prüfung mit und ohne elektronische Unterstützung**

Eine Studie von Glasman et al. aus dem Jahr 2002 ergab, dass erfahrene Ärzte ohne elektronische Arzneitherapiesicherheitsprüfung nur jedes zweite Arzneimittelrisiko erkennen. Darüber hinaus gaben die in der Untersuchung befragten Ärzte an, dass eine elektronische Unterstützung in der Überprüfung der Medikation auf Arzneitherapierisiken die Sicherheit in der Verordnung von Arzneimitteln erhöht, solange das System klinisch relevante Informationen zeitnah und effektiv zur Verfügung stellt [Glassman et al. 2002]. Auch Bates et al. beschreiben elektronische Verordnungs- und Prüfsysteme als zeitsparende und arbeitserleichternde Alternative zu einer rein intellektuell durchgeführten Medikationsanamnese und -prüfung [Bates et al. 2001]. Da jedoch nicht jedes Krankenhaus die finanziellen Ressourcen für die Implementierung eines CPOE/CDS-Systems zur Verfügung stellt, ist die Entwicklung von effizienten Anamneseansätzen ohne elektronische Unterstützung notwendig. Um eine Einschätzung der Umsetzbarkeit der beiden unterschiedlichen Ansätze vornehmen zu können, wurde im Anschluss an die endgültige Festlegung des für eine „bestmögliche“ Medikationsanamnese zu erhebenden Datensatzes der Zeitbedarf für die Bearbeitung der Medikationsanamnese und -prüfung ohne elektronische Unterstützung im Vergleich zu der Bearbeitung mit Unterstützung eines elektronischen Verordnungs- und Prüfsystems gemessen. Als Vergleichsgröße diente hierbei das elektronischen Verordnungs- und Prüfsystems RpDoc<sup>®</sup>, in welchem alle als notwendig dargelegten Patienten- und Medikationsparameter erfasst werden können. Diese Software wurde in einem Auswahlverfahren, das der Antragstellung des geförderten Projektes vorausging, als beste Software für diesen Zweck ermittelt. Der Messung des Zeitbedarfs liegt der in Abbildung 3.3.1 dargestellte Arbeitsablauf zugrunde.



**Abbildung 3.3.1: Arbeitsablauf zur Erhebung des Zeitvergleichs Intellektuell/Elektronisch unterstützt**

Im Rahmen des Zeitvergleichs zeigte sich, dass für den gesamten Arbeitsablauf (s. Abbildung 3.3.1) ohne elektronische Hilfsmittel im Durchschnitt 114 Minuten veranschlagt werden mussten. Mithilfe der elektronischen Verordnungs- und Prüfsoftware RpDoc® wurden im Schnitt 43 Minuten benötigt. Dies entspricht einer Reduktion des Zeitaufwandes von 62%. Der Vergleich der beiden abhängigen Stichproben des Zeitbedarfs mithilfe des Wilcoxon-Tests zeigt einen signifikanten Unterschied der beiden Mediane (98 vs. 35 Min.  $p < 0,01$ ). Die Bearbeitung der Anamnese und Prüfung ohne elektronische Unterstützung ergab eine deutlich höhere Streuung des Zeitbedarfs (Standardabweichung 78 Min. vs. 34 Min.). Dies wird auch durch die Spannweite der Werte verdeutlicht (400 Min. vs. 184 Min).

In der Aufschlüsselung der beiden Bearbeitungsschritte „Schritt 1 - Anamnese“ und „Schritt 2 - Prüfung und Umsetzung auf die erste stationäre Verordnung“ zeigt sich, dass die Unterschiede in der Bearbeitung ohne und mit elektronischer Hilfe bei der Prüfung sehr viel deutlicher waren (Mittelwert 96 vs. 31 Minuten; Spannweite 388 vs. 179 Minuten). Bezüglich der Qualität der Prüfung konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vorgehensweisen festgestellt werden. Bei 15 Hinweisen führte die intellektuelle Risikoeinschätzung zu einer für den individuellen Patienten höheren klinischen Relevanzeinschätzung als die elektronische Beurteilung. RpDoc® hingegen deckte 12 klinisch relevante vermeidbare Risiken auf, die durch die rein intellektuelle Prüfung nicht detektiert wurden. Dieses

Ergebnis zeigt deutlich, dass die elektronische Verordnungsunterstützung die Qualität einer Medikationsprüfung verbessert, aber den pharmazeutischen und pharmakotherapeutischen Sachverstand des Prüfenden nicht ersetzt, sondern unterstützt.

### **3.4 Arzneimittelbedingte Risiken und potenziell arzneimittelbedingte Schäden bei Krankenhausaufnahme**

#### **3.4.1 Art der Arzneimitteltherapierisiken**

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 346 Arzneimitteltherapierisiken aufgedeckt. Die in der Untersuchung erhobenen Risiken wurden bereits in Abschnitt 2.6 vorgestellt. [Zur sprachlichen Vereinfachung wird Risiko nachfolgend gleichbedeutend mit vermeidbarem Risiko benutzt]. Der Anteil der einzelnen Risikokategorien am Gesamtrisiko ist im Folgenden dargestellt:

- |   |                     |
|---|---------------------|
| • Kontraindikationen                    | 28,6% aller Risiken |
| • Interaktionen                         | 20,8% aller Risiken |
| • Zu hohe Dosierung                     | 15,6% aller Risiken |
| ○ Zu hohe Dosierung nach FI             | 11,6% aller Risiken |
| ○ Zu hohe Dosierung nach NF             | 4,0% aller Risiken  |
| • Fehlende (fortbestehende) Indikation  | 10,4% aller Risiken |
| • Unbegründet fehlendes Arzneimittel    | 9,3% aller Risiken  |
| • Falscher/ungünstiger Wirkstoff        | 4,3% aller Risiken  |
| • Zu hohe Dosierung nach Nierenfunktion | 4,0% aller Risiken  |
| • Inadäquate Arzneimittel für Ältere    | 3,8% aller Risiken  |
| • Doppelmedikationen                    | 2,6% aller Risiken  |
| • Teilbarkeitsfehler                    | 2,6% aller Risiken  |
| • Zu niedrige Einnahmefrequenz          | 2,0% aller Risiken  |

#### **3.4.2 Von Arzneimitteltherapierisiken betroffene Patienten**

Bei mehr als der Hälfte der Patienten in der Studienpopulation (60,5%, n=121) traten Arzneimitteltherapierisiko (siehe Abschnitt 2.6) bei Krankenhausaufnahme auf. Die durchschnittliche Anzahl Arzneitherapierisiken innerhalb der Gruppe der von Risiken betroffenen Patienten betrug 2,9 Risiken pro Patient. Bei den weiblichen Patienten in der Untersuchungsgruppe traten in Bezug zu der Geschlechterverteilung im

Kollektiv mehr Risiken (nicht signifikant;  $p=0,353$ ) auf als bei den männlichen Patienten (s. Abbildung 3.4.1).

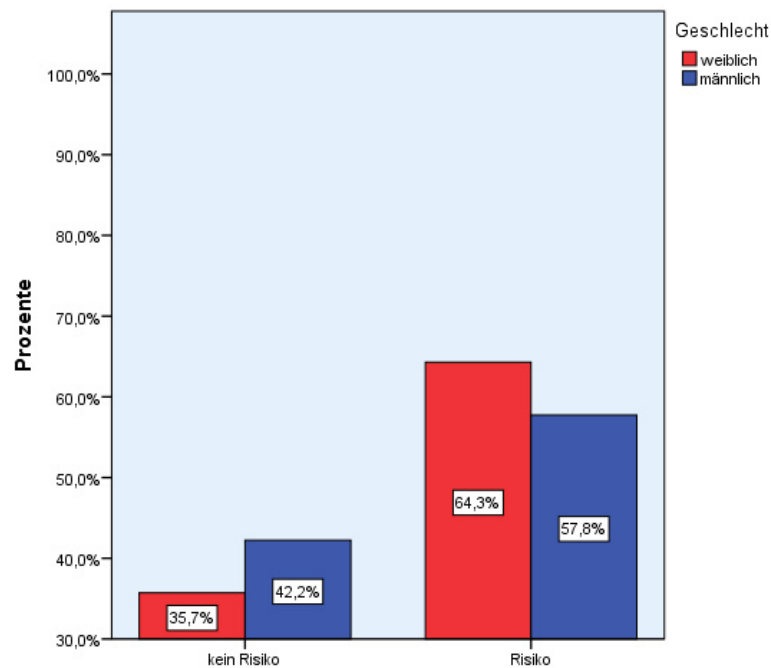
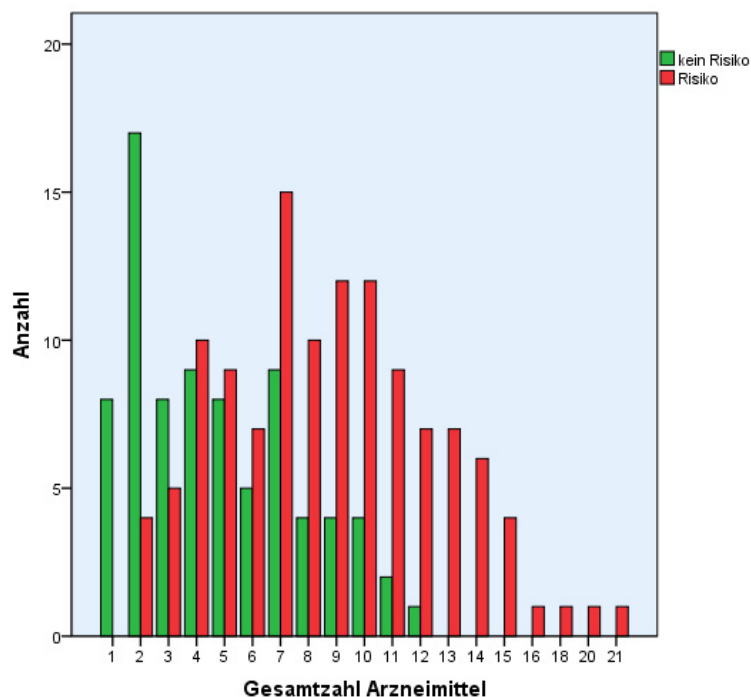


Abbildung 3.4.1: Arzneimitteltherapierisiko nach Geschlecht

### ***Zusammenhang zwischen dem Arzneimitteltherapierisiko und der Anzahl der Arzneimittel***

In der Betrachtung der Anzahl eingenommener Arzneimittel wird deutlich, dass ab einer Arzneimittelzahl von 13 Arzneimitteln **alle** Patienten von einem potentiell vermeidbaren Arzneimitteltherapierisiko betroffen waren (s. Abbildung 3.4.2). Im nicht-parametrischen Vergleichstest nach Mann und Whitney ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang von  $p<0,01$ .

Insgesamt nahmen Patienten mit Medikationsrisiko im Mittel signifikant mehr Arzneimittel ein (8,7 Arzneimittel/Patient) als Patienten ohne Medikationsrisiko (4,8 Arzneimittel/Patient;  $p<0,01$ ).



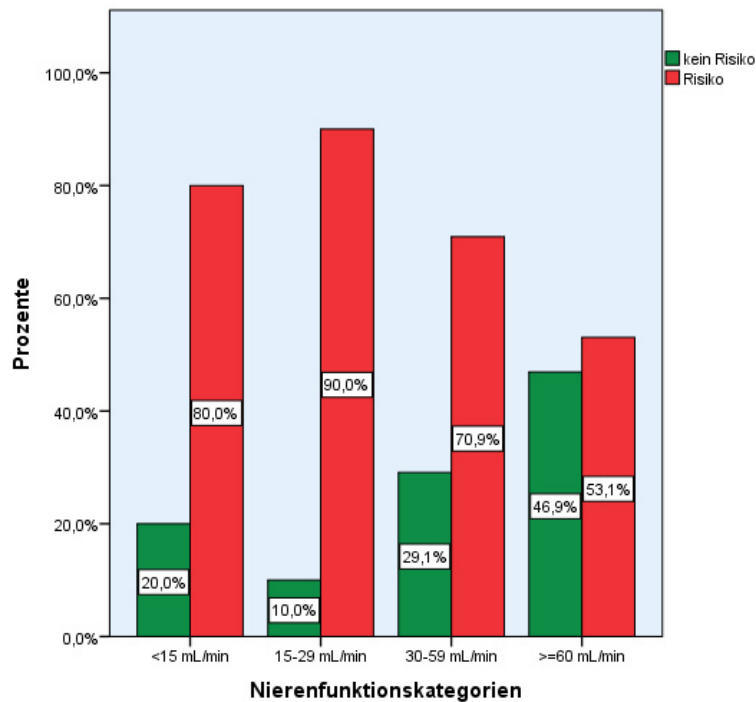
**Abbildung 3.4.2: Risikoverteilung nach Anzahl eingenommener Arzneimittel**

In allen Risikokategorien mit Ausnahme des falschen/ungünstigen Wirkstoffs und des Teilbarkeitsfehlers lag die Anzahl der Arzneimittel bei den betroffenen Patienten signifikant häufiger bei fünf Arzneimitteln oder mehr und somit im Bereich der Polypharmazie. In der Kategorie „zu hohe Dosierung“ nahmen alle Patienten mehr als 5 Arzneimittel ein (100%  $p < 0,01$ ).

In der Risikokategorie „unbegründet fehlendes Arzneimittel“ war kein Patient mit mehr als 20 Arzneimitteln, in den Kategorien „falscher/ungünstiger Wirkstoff“, „Doppelmedikation“ und „Teilbarkeitsfehler“ war kein Patient mit mehr als 15 Arzneimitteln betroffen.

### ***Zusammenhang zwischen dem Arzneimitteltherapierisiko und der Nierenfunktion***

In der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines Arzneimitteltherapierisikos und der Nierenfunktionsleistung der Patienten wird deutlich, dass sich mit sinkender Nierenleistung das Verhältnis zwischen Patienten mit und ohne Risiko verschoben hat (s. Abbildung 3.4.3). Während die beiden Gruppen bei einer Nierenleistung von  $\geq 60 \text{ mL/min}$  nahezu ausgeglichen waren, stieg der Anteil betroffener Patienten bei eingeschränkter Nierenfunktion stark an. Nach dem Mann-Whitney Test stellte sich die Nierenfunktion in der Untersuchungsgruppe als signifikant unterschiedlich im Bereich der Patienten mit und ohne Risiko dar ( $p < 0,01$ ).



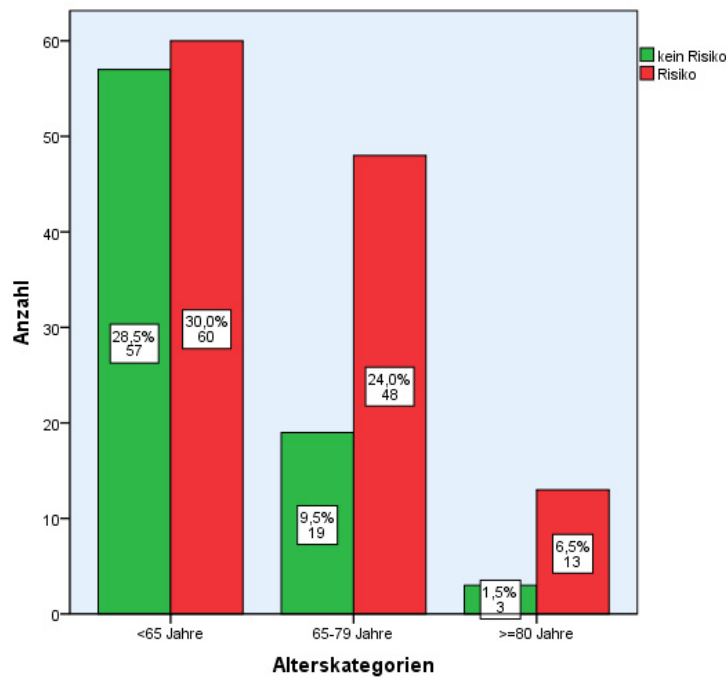
**Abbildung 3.4.3: Risikoverteilung nach Nierenfunktion**

Vor allem in den Risikokategorien „zu hohe Dosierung“ und „Interaktionen“, aber auch in der Kategorie „unbegründet fehlendes Arzneimittel“ litten signifikant mehr Betroffene unter einer mindestens moderat eingeschränkten Nierenfunktion (GFR<60mL/min).

### ***Zusammenhang zwischen dem Arzneimitteltherapierisiko und dem Alter***

Die Untersuchung der Beziehung zwischen dem Alter der untersuchten Patienten und dem Auftreten eines Arzneimitteltherapierisikos ergab im Rahmen des Mann-Whitney-U-Tests einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Arzneitherapierisiko ( $p<0,01$ ). Während das Verhältnis zwischen von Risiken betroffenen und nicht betroffenen Patienten in der Studienpopulation im Bereich der Patienten <65 Jahre ausgeglichen war, waren 72% der Patienten im Alter zwischen 65 und 79 Jahren von einem Arzneitherapierisiko betroffen. Im Bereich der Patienten mit  $\geq 80$  Jahren waren dies sogar 81% der Patienten. Die Analyse der Mittelwerte macht deutlich, dass von Arzneimitteltherapierisiken betroffene Patienten im Durchschnitt signifikant älter waren als nicht von Risiken betroffene Patienten (62,1 Jahre gegenüber 55,3 Jahren,  $p<0,01$ ).





**Abbildung 3.4.4: Risikoverteilung nach Alter**

In der Betrachtung der Einzelrisikokategorien wird deutlich, dass neben den Betroffenen der Kategorie „inadäquate Therapie für Ältere“ vor allem Patienten mit Arzneimitteln ohne fortbestehende Indikation sowie mit Interaktionen signifikant häufiger über 65 Jahre alt waren ( $p=0,03$  und  $p=0,047$ ).

### 3.4.3 Art der potenziell arzneimittelbedingten Schäden

#### *Ermittlung und Beurteilung*

Zur Beurteilung des Schädigungspotentials der Arzneimitteltherapie wurden die untersuchten Patienten bezüglich der aus ihrer Sicht bereits bestehenden arzneimittelbedingten Schäden in Form von körperlichen Symptomen befragt. Zusätzlich wurden die Laborparameter zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme auf potenziell arzneimittelbedingte Abweichungen hin überprüft. Die Ermittlung und Beurteilung der potenziell arzneimittelbedingten Schäden nach Kausalität, Vermeidbarkeit, Schweregrad und potenziellem Zusammenhang zur Krankenhausaufnahme erfolgte mithilfe der in Abschnitt 2.7 vorgestellten Arbeitsmaterialien und Algorithmen.

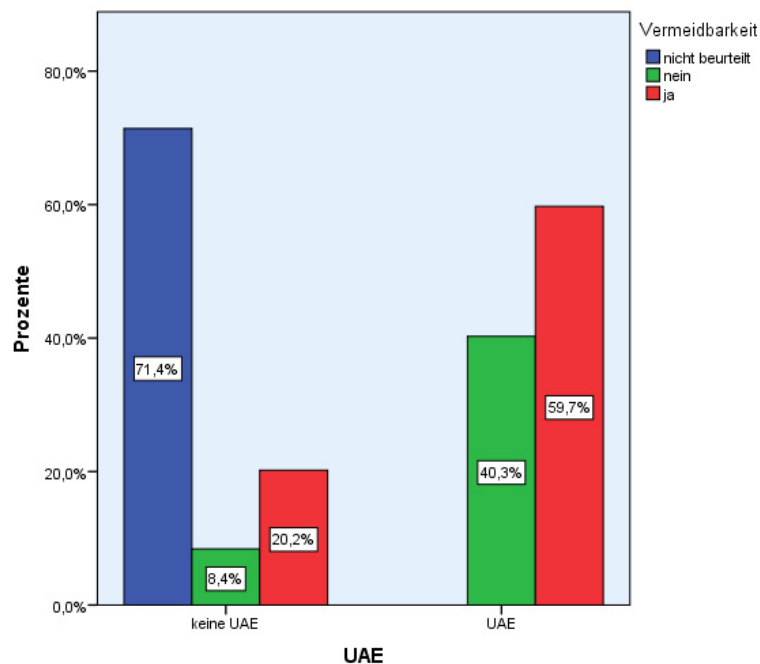
Insgesamt wurden in der Untersuchung 1292 Signale als Symptome mit potenziellem Zusammenhang zur Arzneimitteltherapie detektiert. Im Mittel war somit jeder Patient von 6,5 Signalen betroffen. Bei 62,5% ( $n=807$ ) dieser Signale handelte es sich um durch den Patienten beobachtete Symptome, während 37,5% ( $n=485$ ) der Signale im Rahmen der Analyse der Laborwerte erhoben wurden. Die Symptome

und auffälligen Laborwerte verteilten sich auf 184 der 200 in diesem Studienabschnitt befragten Patienten. Die Befragung von 16 der 200 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten zeigte keine Anzeichen eines potenziellen Schadens. Somit ergab die erste Betrachtung der Situation bei 92% der Patienten ein Hinweis auf potenziell arzneimittelbedingte Symptome. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass für eine realistische Darstellung der Situation eine standardisierte, tiefergehende Beurteilung des Zusammenhangs zwischen einem Symptom und der Arzneimitteltherapie als möglicher Auslöser notwendig ist. Diese wurde, wie in Abschnitt 2.7 vorgestellt, mithilfe eines Algorithmus nach Howard et al. vorgenommen [Howard et al. 2003]. Die Ergebnisse der Beurteilung sind in Tabelle 3.4.1 dargestellt. Rund 12% der zunächst erhobenen Signale wiesen einen wahrscheinlichen (9,4%) oder sicheren (2,6%) Zusammenhang zu der Arzneimitteltherapie des Patienten auf. Somit ist mehr als jede Zehnte durch den Patienten subjektiv empfundene Schädigung bzw. durch die Studienmitarbeiter untersuchte Laborwertveränderung wie in Abschnitt 2.7 beschrieben als Schädigung in Form eines unerwünschten Arzneimittelereignisses (UAE) zu betrachten.

**Tabelle 3.4.1: Verteilung der potenziellen arzneimittelbedingten Schäden nach Kausalzusammenhang**

Art des Kausalzusammenhangs	Häufigkeit	Anteil in [%]	Kumulierte Anteile in [%]
Sicher	33	2,6	2,6
Wahrscheinlich	121	9,4	12,0
Möglich	331	25,6	37,6
Unwahrscheinlich/Nicht beurteilbar	807	62,4	100,0
Gesamt	1292	100,0	100,0

Aus der anschließenden Bewertung der Vermeidbarkeit mithilfe des Algorithmus nach Schumock et al. [Schumock und Thornton 1992] (s. Abschnitt 2.7) geht hervor, dass von den als UAE gewerteten Signalen 59,7% als potenziell vermeidbar eingestuft werden konnten. Die graphische Darstellung dieses Ergebnisses ist in Abbildung 3.4.5 gezeigt. Die restlichen Signale wurden nur im Falle eines möglichen Kausalzusammenhangs einer Vermeidbarkeitsprüfung unterzogen, da eine Beurteilung der Vermeidbarkeit eines unwahrscheinlichen Ereignisses nicht sinnvoll ist.



**Abbildung 3.4.5: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines unerwünschten Arzneimittelereignisses und dessen potenzielle Vermeidbarkeit**

Die ebenfalls nur für Ereignisse mit sicherem, wahrscheinlichem oder möglichem Kausalzusammenhang durchgeführte Auswertung des Schweregrads potenziell arzneimittelbedingter Schäden ergab, dass ein Großteil der unerwünschten Arzneimittelereignisse zu einer mäßigen Beeinträchtigung des Patienten mit gegebenenfalls notwendiger ambulanter Behandlung geführt hat (59,1%). 31,2% aller unerwünschten Arzneimittelereignisse führten zu einer schweren Beeinträchtigung des betroffenen Patienten, bei 5,8% der Fälle wurde eine stationäre Behandlung notwendig. In 3,9% der Fälle konnte keine Beeinträchtigung festgestellt werden. Ein dauerhafter Schaden durch ein unerwünschtes Arzneimittelereignis wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht festgestellt.

Weiterhin beurteilt wurde die Frage des ursächlichen Beitrags des Ereignisses zur Krankenhausaufnahme. Bei 6,4% der unerwünschten Arzneimittelereignisse konnte mindestens ein geringer Beitrag zur Krankenhausaufnahme abgeleitet werden. Bei dem Ereignis mit entscheidendem ursächlichem Beitrag zur Krankenhausaufnahme handelt es sich um eine potenziell arzneimittelbedingte, vermeidbare Leberwertveränderung, deren Schwere bereits in der Vergangenheit eine stationäre Behandlung notwendig gemacht hatte.

### 3.4.4 Von potenziell arzneimittelbedingten Schäden betroffene Patienten

Der Anteil der Patienten, die von mindestens einer Schädigung mit gesichertem Zusammenhang zu ihrer Arzneimitteltherapie betroffen waren, betrug 10%. 24,5% der Patienten waren mindestens von einem wahrscheinlichen Kausalzusammenhang zwischen einer Schädigung und ihrer Arzneimitteltherapie betroffen. Somit war mehr als jeder dritte Patient im Untersuchungskollektiv (34,5%) von mindestens einem unerwünschten Arzneimittelereignis betroffen. Für die Auswertung wurde jeweils nur der höchste aufgetretene Kausalzusammenhang der Patienten gewertet (s. Tabelle 3.4.2).

Die Betrachtung der erhobenen Kausalität zwischen potenziellen Schäden und der Arzneimitteltherapie nach Geschlecht ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,05$ ). Frauen waren, bezogen auf ihren Anteil am Gesamtkollektiv, häufiger von potenziellen Schäden mit sicherem (16,7% gegen 5,2% bei Männern) oder wahrscheinlichem (26,2% gegen 23,3% bei Männern) Kausalzusammenhang betroffen.

**Tabelle 3.4.2: Verteilung der Patienten nach höchstem Kausalzusammenhang ihrer potenziellen Schädigung**

Maximalkausalzusammenhang der potenziellen Schädigung	Anzahl betroffener Patienten	Anteil am Gesamtkollektiv in [%]	Kumulierte Anteile in [%]
sicherer Zusammenhang	20	10,0	10,0
wahrscheinlicher Zusammenhang	49	24,5	34,5
möglicher Zusammenhang	67	33,5	68,0
unwahrscheinlich oder nicht zu beurteilender Zusammenhang	48	24,0	92,0
Patienten ohne Schädigung	16	8,0	100,0
Gesamt	200	100,0	100,0

### ***Zusammenhang zwischen potenziell arzneimittelbedingten Schäden und der Anzahl eingenommener Arzneimittel***

Zwischen der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel und dem Auftreten eines bestimmten Kausalzusammenhangs ergab der Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,01$ ). In Abbildung 3.4.6 ist die Verteilung auf die Kategorien

der Polypharmazie in Abhängigkeit der jeweils höchsten Kausalitätsbewertung des Patienten dargestellt. Die Frage der Vermeidbarkeit eines unerwünschten Ereignisses sowie dessen Zusammenhang zur Krankenhausaufnahme war nicht signifikant abhängig von der Anzahl eingenommener Arzneimittel ( $p=0,61$  und  $p=0,075$ ). Der Schweregrad eines unerwünschten Arzneimittelereignisses hingegen zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Anzahl eingenommener Arzneimittel ( $p=0,011$ ). Patienten mit mehr als 5 Arzneimitteln waren von schwerwiegenden Ereignissen betroffen, als Patienten mit weniger als 5 Arzneimitteln.

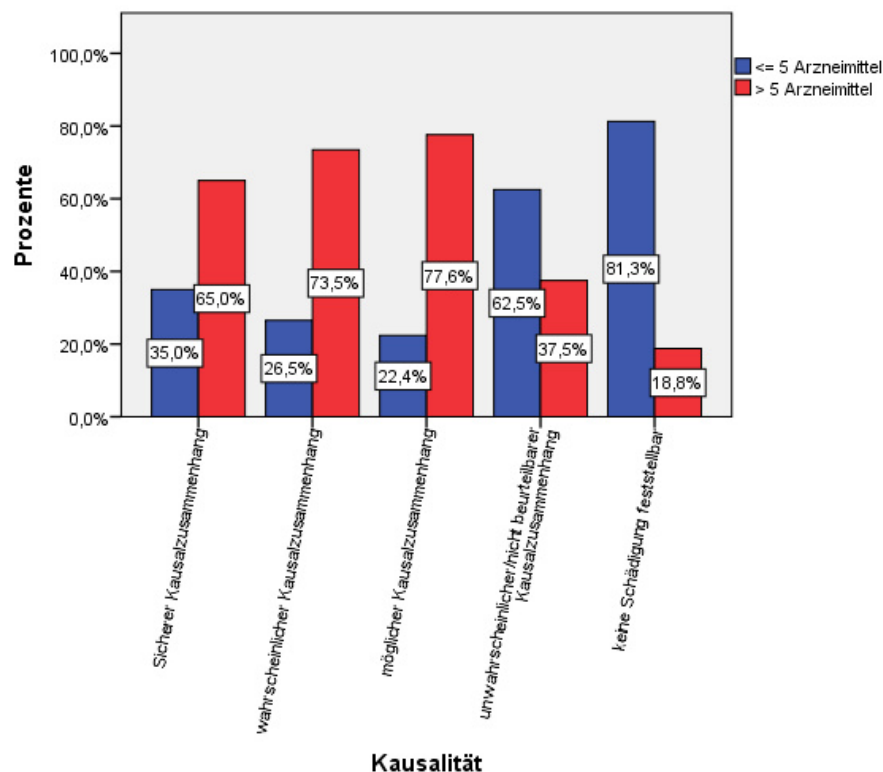


Abbildung 3.4.6: Verteilung der Patienten auf die Kausalitätskategorien in Abhängigkeit des Polypharmazie-Status

### ***Zusammenhang zwischen potenziell arzneimittelbedingten Schäden und der Nierenfunktion***

Die Verteilung der Patienten über die Nierenfunktionskategorien war im Rahmen der Zuordnung der Patienten zu einer Kausalitätskategorie weitestgehend einheitlich (s. Tabelle 3.4.3). Die Vermeidbarkeit und der Schweregrad der Ereignisse sowie der Zusammenhang zur Krankenhausaufnahme standen in keinem signifikanten Zusammenhang zu der Nierenfunktion der Patienten.

**Tabelle 3.4.3: Verteilung der Patienten nach Nierenfunktionsleistung bezogen auf ihre Kausalitätskategorie**

Kausalitätskategorie	GFR < 15 mL/min	GFR 15-29 mL/min	GFR 30-59 mL/min	GFR ≥ 60 mL/min
Sicher	0,0%	10,0%	30,0%	60,0%
Wahrscheinlich	2,0%	12,2%	18,4%	67,3%
Möglich	3,0%	3,0%	34,3%	59,7%
Unwahrscheinlich/nicht beurteilbar	4,2%	0,0%	31,2%	64,6%
Kein potenziell arzneimittelbedingter Schaden	0,0%	0,0%	12,5%	87,5%

***Zusammenhang zwischen potenziell arzneimittelbedingten Schäden und dem Alter***

Ebenfalls weitestgehend einheitlich war die Altersverteilung innerhalb der einzelnen Kategorien der höchsten Kausalität (s. Tabelle 3.4.4).

**Tabelle 3.4.4: Verteilung der Patienten nach Alter bezogen auf die Kausalitätskategorien**

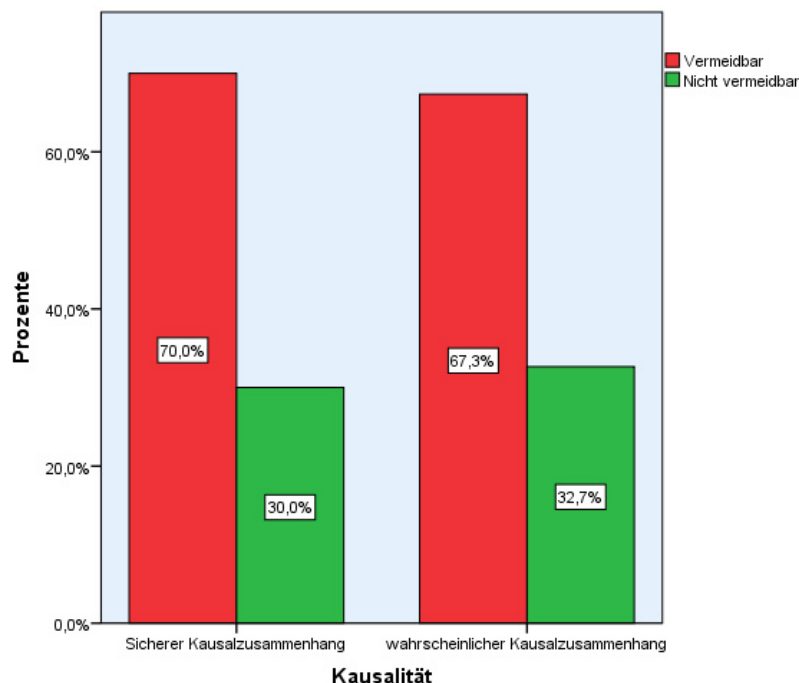
Kausalitätskategorie	Alter < 65 Jahre	Alter 65–79 Jahre	Alter ≥ 80 Jahre
Sicher	50,0%	45,0%	5,0%
Wahrscheinlich	75,5%	22,5%	2,0%
Möglich	49,3%	40,3%	10,4%
Unwahrscheinlich/nicht beurteilbar	52,1%	35,4%	12,5%
Kein potenziell arzneimittelbedingter Schaden	75,0%	18,8%	6,2%

Die Bewertung der Patienten, die von mindestens einem unerwünschten Arzneimittelereignis in Form eines Schadens mit sicherem oder wahrscheinlichem Kausalzusammenhang (= UAE) zur Arzneimitteltherapie betroffen waren (n=69) ergab, dass jeder dritte dieser Patienten über 65 Jahre alt war (31,9%). 29,4% aller Patienten im Alter zwischen 65 und 79 Jahren und 12,4% aller Patienten über 80 Jahre litten unter mindestens einem unerwünschten Arzneimittelereignis. Die Vermeidbarkeit und

der Schweregrad der Ereignisse sowie der Zusammenhang zur Krankenhausaufnahme standen in keinem signifikanten Zusammenhang zum Alter der Patienten.

### ***Von vermeidbaren unerwünschten Ereignissen (UAE) betroffene Patienten***

69 der 200 untersuchten Patienten waren bei der Auswertung nach dem jeweils höchsten bei ihnen aufgetretenen Kausalitätszusammenhang in die Kategorien des sicheren (n=20) oder des wahrscheinlichen (n=49) Kausalzusammenhangs einzuordnen und galten somit als Patienten mit mindestens einem unerwünschten Arzneimittelereignis. Die Betrachtung der potenziellen Vermeidbarkeit dieser Ereignisse ergab, dass bei 70% (n=14) der von einem sicheren Kausalzusammenhang betroffenen Patienten ein vermeidbares unerwünschtes Ereignis vorlag. Im Bereich des wahrscheinlichen Kausalzusammenhangs verhielt es sich ähnlich. 67,3% der betroffenen Patienten waren von einem vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignis betroffen (siehe Abbildung 3.4.7). Es trat kein signifikanter Unterschied bei der Vermeidbarkeit der unerwünschten Arzneimittelereignisse nach Geschlecht ( $p=0,2$  nach Chi-Quadrat) auf (75,0% vs. 60,6%). Nichtsdestotrotz war mit 75,0% der von vermeidbaren UAE betroffenen Frauen im Gegensatz zu 60,6% der von vermeidbaren UAE betroffenen Männer eine deutliche Tendenz zu erkennen.

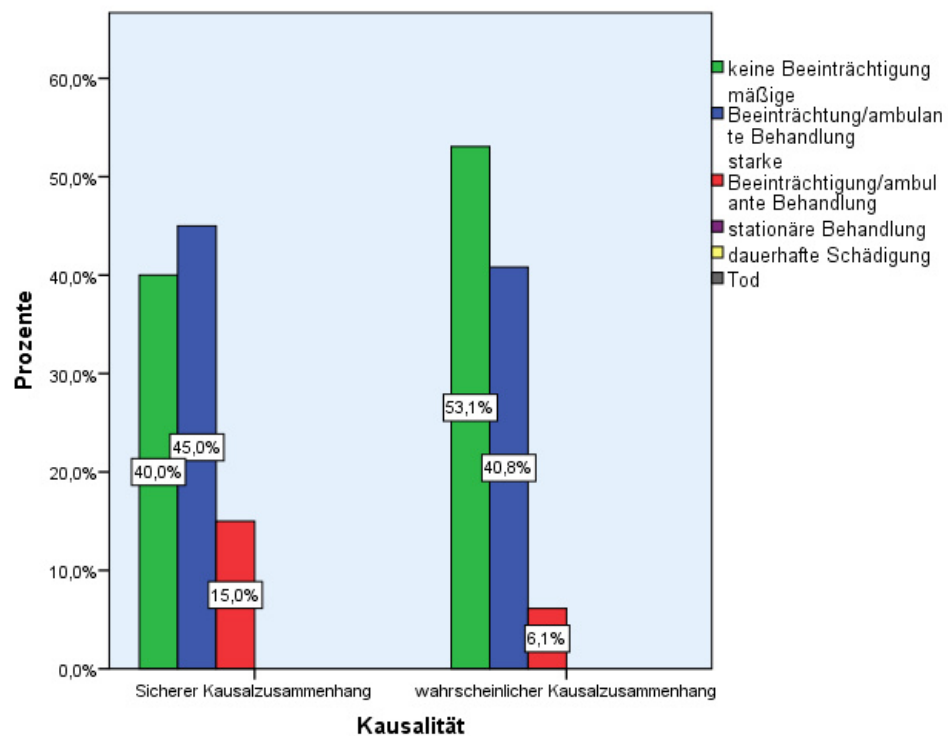


**Abbildung 3.4.7: Verteilung der Patienten nach vermeidbarem und nicht-vermeidbarem unerwünschten Arzneimittelereignis**

### **Schweregradseinteilung der unerwünschten Arzneimittelereignisse von betroffenen Patienten**

In der Bewertung der von unerwünschten Arzneimittelereignissen betroffenen Patienten bezüglich ihrer zugehörigen Schweregradskategorisierung wird deutlich, dass etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen von einem Ereignis mit einer zumindest mäßigen Beeinträchtigung und gegebenenfalls ambulanter Behandlung betroffen waren (50,3%). In der Aufschlüsselung der Ergebnisse konnte aufgezeigt werden, dass von den Patienten mit einem sicheren Kausalzusammenhang als höchste Wertung 60% von einer starken Beeinträchtigung oder mäßigen Beeinträchtigung mit ggf. ambulanter Behandlung betroffen waren. In der Kategorie der Patienten mit wahrscheinlichem Kausalzusammenhang zwischen einer Schädigung und der Arzneimitteltherapie waren 46,9% von diesen beiden Schweregradskategorien betroffen. Die Verteilung ist in Abbildung 3.4.8 graphisch dargestellt. Bei 82,8% der Patienten konnte eine Vermeidbarkeit des Ereignisses nachgewiesen werden. Dieser Wert ist signifikant ( $p=0,029$ ).

Die Betrachtung der Schweregradsverteilung nach Geschlecht zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten einer bestimmten Schweregradseinteilung bei Männern und Frauen ( $p=0,989$  nach Chi-Quadrat).



**Abbildung 3.4.8: Einteilung der Patienten mit unerwünschten Arzneimittelereignissen nach Schweregrad des Ereignisses**



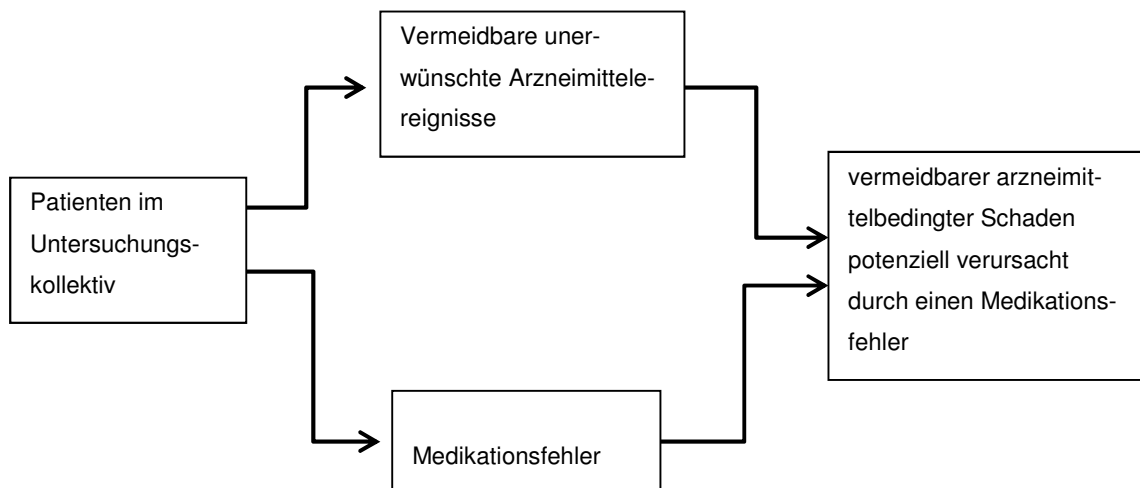
### ***Patienten betroffen von unerwünschten Ereignissen mit Zusammenhang zur Krankenhausaufnahme***

Die Auswertung der Erhebung zum Zusammenhang des unerwünschten Arzneimittelereignisses mit der Krankenhausaufnahme ergab, dass bei 2,8% (n=2) aller von UAE betroffenen Patienten (n=69) ein Ereignis aufgetreten war, welches mindestens einen Teilbeitrag zur Krankenhausaufnahme geleistet hat. Bezogen auf alle Patienten in der Studienpopulation (n=200) waren dies 1,0% der Patienten. 100% dieser Ereignisse konnten als vermeidbar eingestuft werden.

## **3.5 Arzneimitteltherapierisiken und ihr Schädigungspotential**

### ***Beurteilung des Schädigungspotentials von Arzneimitteltherapierisiken***

Wie bereits in Abschnitt 2.7 erläutert, erfolgte die Beurteilung des Schädigungspotentials der erhobenen Arzneimitteltherapierisiken in Anlehnung an Arbeiten von Bates et al. [Bates et al. 1995a] sowie des National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention USA (NCCMERP). Unerwünschte Arzneimittelereignisse wurden als aus potenziellen Arzneimitteltherapierisiken resultierende Schäden definiert (s. Abbildung 3.5.1). Je häufiger ein potenzielles Risiko zu einem potenziell arzneimittelbedingten Schaden führte, desto höher wurde das Schädigungspotential bewertet.



**Abbildung 3.5.1: Zusammenhang zwischen Medikationsfehlern und vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignissen**

Um einen Zusammenhang zwischen aufgetretenen Medikationsfehlern und unerwünschten Arzneimittelereignissen herstellen zu können, wurden alle in der Studi-

enpopulation als UAE definierten Ereignisse aufgeschlüsselt nach potenziell auslösendem Arzneimittel betrachtet. Diese Aufschlüsselung war notwendig, da bei den als UAE deklarierten Ereignissen teilweise mehr als ein Arzneimittel als potenziell auslösendes Arzneimittel identifiziert wurde. Insgesamt wurden 186 UAE-Arzneimittel-Paare in die Auswertung einbezogen, wobei 35 sichere Kausalzusammenhänge aufgetreten sind (18,8%). Bei 151 Ereignissen (81,2%) handelte es sich um Ereignisse mit wahrscheinlichem Kausalzusammenhang. Von den 186 unerwünschten Arzneimittelereignissen wurden 62 Ereignisse (33,3%) potenziell durch ein in der vorliegenden Arbeit untersuchtes Medikationsrisiko ausgelöst, 42 Ereignisse (22,6%) wurden durch ein sonstiges, in der vorliegenden Arbeit nicht speziell untersuchtes, Medikationsrisiko ausgelöst (s. Abschnitt 2.6). 82 Ereignisse (44,1%) konnten in der Untersuchung keinem Medikationsrisiko zugeordnet werden. Hierbei handelte es sich um unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie zum Beispiel Nebenwirkungen trotz Einhaltung therapeutischer Richtlinien, die bei Bates et al. als Teilmenge der auftretenden unerwünschten Arzneimittelereignisse beschrieben werden und ohne Medikationsfehler als Auslöser auftreten [Bates et al. 1995a]. Der prozentuale Anteil der durch die verschiedenen Risiken ausgelösten UAE an den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen ist in Tabelle 3.5.1 dargestellt.

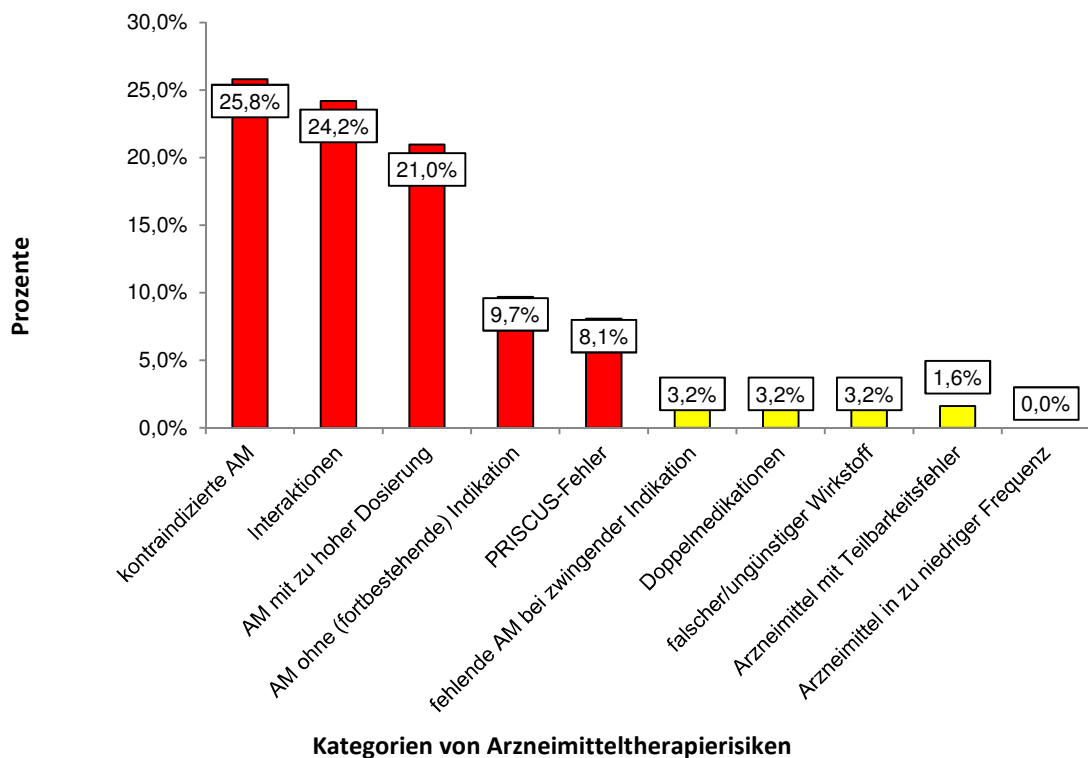
Durch Medikationsfehler verursachte unerwünschte Arzneimittelereignisse sind, im Gegensatz zu bei Einhaltung aller therapeutischen Richtlinien dennoch aufgetretenen unerwünschten Wirkungen, als vermeidbar einzustufen. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Alle der 104 potenziell durch ein Medikationsrisiko ausgelösten unerwünschten Arzneimittelereignisse wurden als vermeidbar bewertet. Alle 82 unerwünschten Arzneimittelwirkungen ohne ein Risiko als Auslöser wurden in der Auswertung als nicht vermeidbar eingestuft.

**Tabelle 3.5.1: Anteil der durch die jeweiligen Arzneimitteltherapierisiken ausgelösten UAE an allen gewerteten UAE**

<b>Erhobenes Medikationsrisiko als potenzieller Auslöser eines unerwünschten Arzneimittelereignisses</b>	<b>Anteil an allen unerwünschten Arzneimittelereignissen</b>
Kontraindikation	8,6%
Interaktion	8,1%
Zu hohe Dosierung	7,0%
AM ohne fortbestehende Indikation	3,2%

altersinadäquate Arzneimittel	2,7%
Unbegründet fehlendes AM bei zwingender Indikation	1,1%
Doppelmedikation	1,1%
Falscher/ungünstiger Wirkstoff	1,1%
Teilbarkeitsfehler	0,5%
Sonstiges Risiko	22,6%
<hr/>	
Kein Risiko	44,1%
<hr/>	
Gesamt	100,0%
<hr/>	

Um abgeleitet aus der Schadenshäufigkeit eine Priorisierung der gewerteten Arzneimitteltherapierisiken vornehmen zu können, wurde die Häufigkeit der jeweiligen Risiken als Auslöser für ein UAE bezogen auf alle durch Medikationsfehler verursachten UAE betrachtet (n=104). Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.5.2 nach abfallender Priorität graphisch dargestellt.



**Abbildung 3.5.2: Verteilung der Arzneimitteltherapierisiken als Auslöser für arzneimittelbedingte Schäden bezogen auf alle durch Arzneimitteltherapierisiken verursachte UAE**

Das am häufigsten als Auslöser für ein UAE aufgetretene Arzneimitteltherapierisiko war die kontraindizierte Gabe eines Arzneimittels (25,8%). Jeweils knapp ein Viertel der Ereignisse waren darüber hinaus die Folge einer nichtbeachteten Interaktion (24,2%) beziehungsweise einer zu hohen Dosierung (21,0%). Fast jedes 10. Ereignis wurde durch Arzneimittel ohne (fortbestehende) Indikation (9,7%) und durch die Nichtbeachtung potenziell inadäquater Arzneimittel bei Patienten über 65 Jahre (8,1%) ausgelöst. Somit entfielen 88,8% aller als unerwünschte Arzneimittelereignisse gewerteten Schäden auf die Hälfte aller Kategorien von Arzneimitteltherapierisiken. Wurden nur UAE der Patienten mit einer Nierenfunktion von 59 mL/Min oder schlechter betrachtet, dominierten das Risiko der zu hohen Dosierung. 57,1% der Ereignisse wurden durch dieses Risiko verursacht.

Die Klassifizierung des Schädigungspotentials von Arzneimitteltherapierisiken erfolgte anhand der genannten Ergebnisse und ist in Abbildung 3.5.3 bereits graphisch durch die Farbgebung hervorgehoben. Die fünf häufigsten Arzneimitteltherapierisiken mit Schadensfolge wurden in die Kategorie „hohes Schädigungspotential“ (Rotfärbung) einsortiert. Die fünf folgenden Risiken mit Schadensfolge wurden in die Kategorie „niedriges Schädigungspotential“ (Gelbfärbung) einsortiert.

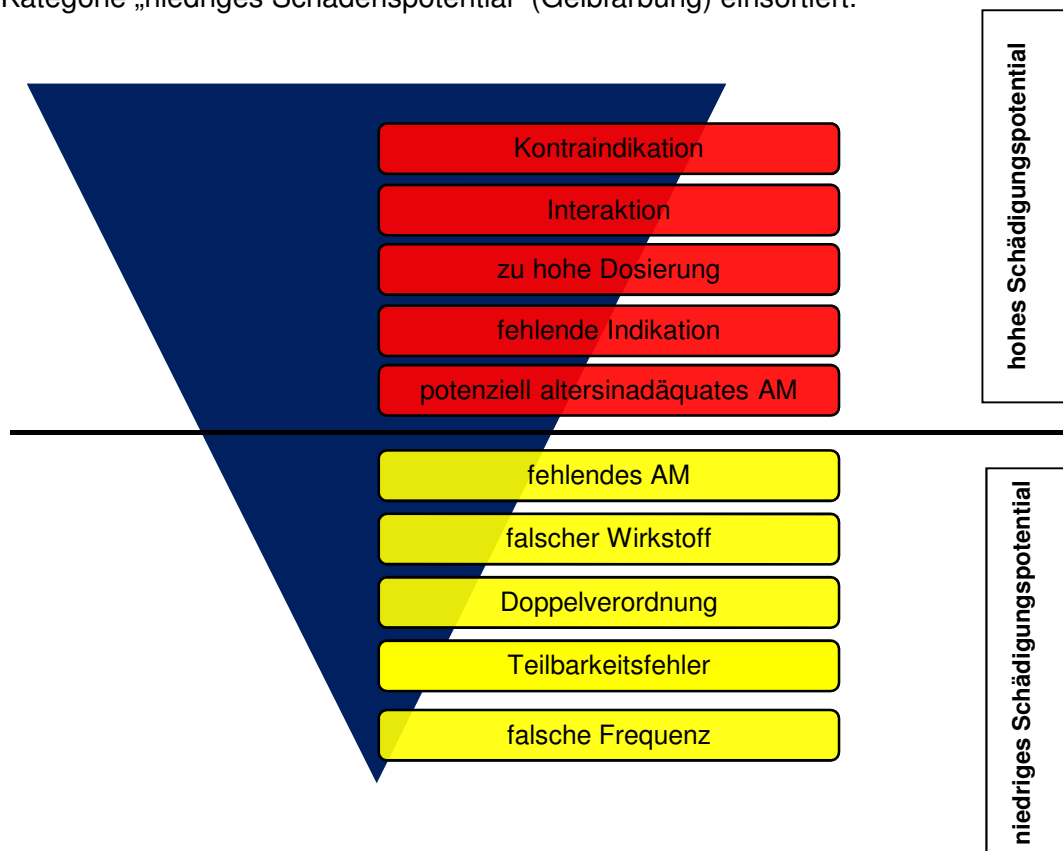
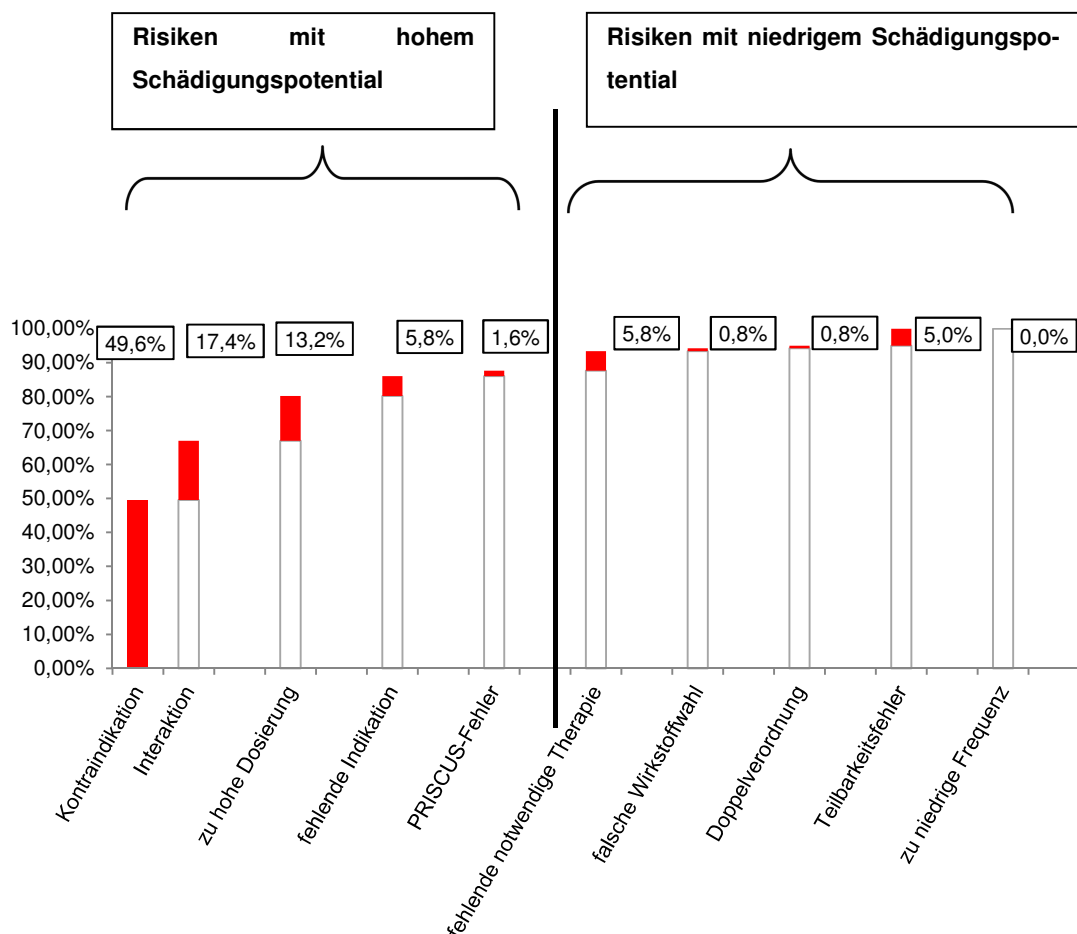


Abbildung 3.5.3: Schädigungsklassifizierung der Arzneimitteltherapierisiken

### **Beurteilung des bestehenden Schädigungspotentials bei von Arzneimitteltherapierisiken betroffenen Patienten**

Im Anschluss an die Klassifizierung der Arzneimitteltherapierisiken nach Schädigungspotential wurden die 121 im Gesamtkollektiv von Arzneimitteltherapierisiken betroffenen Patienten bezüglich ihres persönlichen Schädigungspotentials kategorisiert. Hierbei wurde zunächst nicht betrachtet, welcher Patient bereits einen Schaden erlebt hat, sondern wie viele Patienten aufgrund des Schädigungspotentials ihrer Arzneimitteltherapierisiken grundsätzlich schädigungsgefährdet waren. In die zu diesem Zwecke durchgeführte Auswertung ging jeder Patient mit dem ihm zugeordneten Arzneimitteltherapierisiko ein, welches das jeweils höchste Schädigungspotential nach Abbildung 3.4.3 besaß. Auf diese Weise wurde jeder Patient nur einmal bewertet. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Abbildung 3.5.4 dargestellt. 87,6% aller Patienten befanden sich innerhalb der ersten fünf Kategorien, welche die Risiken mit hohem Schädigungspotential abdecken und wiesen somit ein hohes Risiko für arzneimittelbedingte Schädigungen auf.



**Abbildung 3.5.4: inkrementelle Aufzählung der von den jeweiligen Risiken betroffenen Patienten**

Abschließend wurde untersucht, welche der 121 von Arzneimitteltherapierisiken betroffenen Patienten bereits einen als unerwünschtes Arzneimittelereignis definierten Schaden erlitten hatten. Es konnte gezeigt werden, dass 38,8% der Patienten mit einem bereits erfolgten unerwünschten Arzneimittelereignis auch unter einem der untersuchten Risiken litten. 27,8% dieser Patienten litten nicht unter einem Risiko. In der Gruppe der Patienten ohne unerwünschtes Arzneimittelereignis überwiegen die Patienten ohne Risiko im Vergleich zu denen mit Risiko (72,2% gegen 61,2%). Die Daten ergaben sich jeweils bezogen auf den Anteil an Patienten mit und ohne Risiko.

### ***Bedeutung des Schädigungspotentials von Arzneimitteltherapierisiken für die „best-practice“-Medikationsanamnese und -prüfung***

Aus der Einteilung der untersuchten Arzneimitteltherapierisiken in Risiken mit hohem und Risiken mit niedrigem Schädigungspotential lassen sich Konsequenzen für das entwickelte Anamnese- und Prüfformat ableiten. Um eine Prüfung der Medikation zu ermöglichen und die fünf vermeidbaren Risiken mit hohem Schädigungspotential zu erkennen und zu beheben, ist mindestens die Erfassung der in Tabelle 3.5.2 dargestellten Informationen auf Basis des erläuterten Stufenkonzeptes (s. Abschnitt 3.2) notwendig.

**Tabelle 3.5.2: notwendige Informationen zur Erfassung der fünf schädlichsten Medikationsrisiken**

<b>Stufe im best-practice Anamnese- und Prüfkonzept</b>	<b>Zu erhebende Informationen</b>
Stufe I	Patienteninformationen, vor allem Alter und Geschlecht Arzneimittelinformationen, vor allem Einzeldosisstärke und Dosierungsschema Behandlungsgründe
Stufe II	Allergien/Unverträglichkeiten Kontrazeption, Kinderwunsch, Schwangerschaft, Stillzeit Probleme bei Einnahme/Applikation Ungewöhnliche Dosierungen Behandlungsdauer Letzter Einnahmezeitpunkt Verordner Selbstmedikation
Stufe III	Unzureichende Verträglichkeit Therapieänderungen der letzten 4-6 Wochen Unzureichende Wirksamkeit

### 3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

#### ***Patientencharakteristika***

- Von den in die Untersuchung aufgenommenen 300 Patienten waren 43,7% (n=131) weiblich und 56,3% (n=169) Patienten männlich.
- Der Altersdurchschnitt der Patienten lag im Mittel bei 60 Jahren, wobei bei Frauen und Männern kein Unterschied im Altersdurchschnitt zu erkennen war (60,2 Jahre vs. 60,1 Jahre). 43,6% der in die Untersuchung aufgenommenen Patienten hatten ein Alter von 65 Jahren oder mehr.
- 37,9% der Patienten in der Untersuchungsgruppe litten unter einer im Rahmen der Medikamentendosierung zu beachtenden Nierenfunktionseinschränkung (GRF <60 mL/min). 8,6% wiesen mit einer Nierenfunktion von unter 30 mL/min eine glomeruläre Filtrationsrate auf, bei welcher sehr häufig gravierende Anpassungen der Medikation notwendig werden, beziehungsweise die Einnahme als kontraindiziert gilt (z.B. Spironolacton).
- Die untersuchten Patientinnen litten unter einer signifikant schlechteren Nierenfunktion im Vergleich zu der mittleren Nierenfunktionsleistung männlicher Patienten in der Untersuchungsgruppe (Medianvergleich nach Mann-Whitney: 62,5 mL/min vs. 70,0 mL/min;  $p < 0,01$ ).
- Im Durchschnitt wurden 7,3 Arzneimittel pro Patient eingenommen, der Median lag bei 7,0 eingenommenen Arzneimitteln pro Patient. Bezogen auf das Geschlecht waren die untersuchten Frauen vor allem im Bereich der hohen Polypharmazie ab 14 Arzneimitteln pro Patient häufiger betroffen als die untersuchten Männer.

#### ***„bestmögliches“ Anamnese- und Prüfformat***

- Für das bestmögliche Anamnese- und Prüfformat ließen sich drei Anforderungen sowie ein daraus folgendes Stufenkonzept ableiten:

##### **1. Zielsetzung: Durchführung der Therapie wie verordnet**

Vollständige Dokumentation der relevanten Informationen bezüglich des Patienten und seiner Arzneimitteltherapie.

##### **2. Zielsetzung: Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung**

Bestmögliche Prüfung auf vermeidbare Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingte Schäden; Erkennung und Behebung von Risiken und Schäden.

##### **3. Zielsetzung: sichere Neuverordnung**

### Verantwortungsbewusste Neuverordnung auf Basis bestehender Therapierichtlinien

- Im Rahmen eines Zeitvergleichs der Bearbeitung einer Medikationsanamnese und -prüfung mit und ohne elektronische Unterstützung zeigte sich, dass für den gesamten Arbeitsablauf (Stufe I, II und III) ohne elektronische Hilfsmittel im Durchschnitt 114 Minuten veranschlagt werden mussten. Mithilfe der elektronischen Verordnungs- und Prüfsoftware RpDoc® wurden im Schnitt 43 Minuten benötigt. Die Reduktion des Zeitbedarfs beträgt somit 62%.
- Die Zeitunterschiede lagen vor allem in der Medikationsprüfung ohne und mit elektronischer Hilfe (Mittelwert 96 vs. 31 Minuten; Spannweite 388 vs. 179 Minuten).

### **Arzneimitteltherapierisiken**

- Bei den fünf häufigsten Arzneimitteltherapierisiken in der Untersuchungsgruppe handelte es sich um Kontraindikationen (28,6%), Interaktionen (20,8%), zu hohe Dosierungen (15,6%), fehlende Indikationen (10,4%) und unbegründet fehlende Arzneimittel (9,3%).
- Bei 60,5% der Patienten trat ein Medikationsrisiko auf. Frauen waren häufiger von einem Medikationsrisiko betroffen als Männer.
- Von Arzneimitteltherapierisiken betroffene Patienten nahmen signifikant mehr Arzneimittel ein (8,7 vs. 4,8;  $p < 0,01$ ), hatten eine signifikant schlechtere Nierenfunktion ( $p < 0,01$ ) und waren signifikant älter als nicht-betroffene Patienten (62,1 vs. 55,3 Jahre;  $p < 0,01$ ).

### **Potenziell arzneimittelbedingte Schäden**

- Rund 12% der zunächst als potenzielle Schäden erhobenen Signale wiesen einen wahrscheinlichen (9,4%) oder sicheren (2,6%) Zusammenhang zu der Arzneimitteltherapie des Patienten auf, welche als unerwünschte Arzneimittelereignisse definiert wurden.
- Von den als UAE gewerteten potenziellen Schäden konnten 59,7% als potenziell vermeidbar eingestuft werden.
- Ein Großteil der unerwünschten Arzneimittelereignisse führten zu einer mäßigen (59,1%) bis schweren Beeinträchtigung (31,2%) des Patienten.
- Bei 6,4% der unerwünschten Arzneimittelereignisse konnte ein Beitrag zur Krankenhausaufnahme abgeleitet werden



- Jeder dritte Patient im Untersuchungskollektiv (34,5%) war von mindestens einem unerwünschten Arzneimittelereignis betroffen.
- Frauen waren bezogen auf ihren Anteil am Gesamtkollektiv häufiger von UAE betroffen als Männer (42,9% vs. 28,5%,  $p=0,051$ ).
- Die Anzahl eingenommener Arzneimittel hatte einen signifikanten Einfluss auf den Kausalzusammenhang eines unerwünschten Arzneimittelereignisses ( $p<0,01$ ) sowie auf dessen Schweregrad ( $p=0,01$ ).
- Bei 86,9% der von einem UAE betroffenen Patienten konnte eine Vermeidbarkeit des Ereignisses unmittelbar festgestellt werden.
- 50,3% der Betroffenen waren von einem UAE mit einer zumindest mäßigen Beeinträchtigung und Behandlungsbedarf betroffen.
- Bei 2,8% ( $n=2$ ) aller von UAE betroffenen Patienten trat ein Ereignis auf, welches mindestens einen Teilbeitrag zur Krankenhausaufnahme geleistet hat.

### ***Arzneimitteltherapierisiken und ihr Schädigungspotential***

- Bei 25,8% aller gewerteten UAE wurde eine Kontraindikation als potenzieller Auslöser gewertet. Knapp jeweils ein Viertel der Ereignisse waren darüber hinaus die Folge einer nichtbeachteten Interaktion (24,2%) beziehungsweise einer zu hohen Dosierung (21,0%). Knapp jedes 10. Ereignis wurde durch Arzneimittel ohne (fortbestehende) Indikation (9,7%) und durch die Nichtbeachtung potenziell inadäquater Arzneimittel bei Patienten über 65 Jahre (8,1%) ausgelöst.
- 88,8% aller als unerwünschte Arzneimittelereignisse gewerteten Schäden wurden durch die Hälfte aller gewerteten Arzneimitteltherapierisiken ( $n=5$ ) verursacht.
- Die fünf Arzneimitteltherapierisiken mit dem häufigsten potenziellen Zusammenhang zu unerwünschten Arzneimittelereignissen (Kontraindikation, Interaktion, inadäquate Dosierung, AM ohne fortbestehende Indikation, inadäquates AM für Ältere) wurden in die Kategorie „hohes Schädigungspotential“ eingeteilt.
- 87,6% aller Patienten wurden aufgrund ihres Arzneimitteltherapierisikos mit dem höchsten Schädigungspotential dieser Kategorie zugeordnet und wiesen somit ein hohes Risiko für eine arzneimittelbedingte Schädigung auf.
- Zur Erkennung und Behebung der fünf Arzneimitteltherapierisiken mit hohem Schädigungspotential sind Informationen aus allen Stufen des entwickelten Anamnese- und Prüfkonzepes notwendig.

## 4 Diskussion

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Analyse und Darstellung der arzneimittelbedingten Risiko- und Schadensverhältnisse zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme anhand von Patienten des Universitätsklinikum Essen, einem Krankenhaus der Maximalversorgung. Auch wenn das Patientenkollektiv damit nicht repräsentativ ist, können aus den Ergebnissen risikominimierender Strategien für die Routineversorgung abgeleitet werden.

Übergänge zwischen Versorgungsbereichen, wie die Aufnahme aus dem ambulanten Bereich in ein Krankenhaus stellen wichtige Zeitpunkte zur Erkennung und Behebung von Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden dar. Studien haben jedoch ergeben, dass in der Routineversorgung durchgeführte Medikationsanamnesen zur Erfassung der Medikation an Sektorenübergängen häufig nicht adäquat und unvollständig sind. Sie bieten dem Verordner keine ausreichende Informationsgrundlage für eine adäquate Arzneimitteltherapieprüfung und sichere Neuverordnung [Andersen et al. 2003]. Die Chance zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit am Sektorenübergang wird bisher nicht genutzt. Bereits im Jahr 2005 etablierte die Joint Commission on Accreditation of Health Organization (JCAHO) USA, eine unabhängige Organisation zur Akkreditierung und Zertifizierung von Gesundheitsbereichen und -programmen in Amerika, deshalb die Durchführung eines Medikationsabgleichs („medication reconciliation“) als nationales Ziel der Erhöhung der Patientensicherheit. Aufgrund seiner hohen Bedeutung wurde der Aspekt „medication reconciliation“ im Laufe der Jahre weiter vertieft und auch im Jahr 2012 in die nationalen Patientensicherheitsziele in den USA aufgenommen [www.jointcommission.org/2012\_npsgs\_slides/].

Das Ziel der Standardisierung von Anamneseabläufen, wie es durch die JCAHO postuliert wird, ist Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. Abweichend zu den Vorschlägen der Joint Commission konnte jedoch gezeigt werden, dass ein reiner Medikationsabgleich ohne Berücksichtigung der über die Abweichungen hinausgehenden Risiken nicht ausreicht, um eine inadäquate Arzneimitteltherapiesicherheit zu optimieren. Als Konsequenz erfolgte die Entwicklung eines bestmöglichen Anamnese- und Prüfkonzepes, das der Erfüllung der drei wesentlichen Anforderungen an Medikationsanamnesen und -prüfungen genügt. Erstmals wurde das Konzept der „best-practice“ Anamnese zu einem 3stufigen Konzept weiterentwickelt. Dieses differenziert wie dargestellt zwischen (1) Dokumentation der patienten- und arzneimittelbezogenen Faktoren, (2) Erkennung und Behebung von Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden sowie (3) Gewährleistung einer

ausreichenden Informationsbasis für eine sicherere Neuverordnung. Durch die erhobenen Untersuchungsergebnisse konnte gezeigt werden, welche Angaben im Rahmen der Informationserhebung von besonderer Bedeutung sind.

In der internationalen Literatur wird die Möglichkeiten der Durchführung von Anamnese- und Prüfprozessen ohne elektronische Unterstützung häufig kritisch gesehen. Der Zeitaufwand rein intellektueller Prüfung ist hoch und selbst erfahrene Ärzte erkennen auf diesem Weg nur ca. 50% der Medikationsfehler [Glassman et al. 2002]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Sichtweise, wie nachfolgend dargestellt.

## **4.1 Inadäquate Arzneimitteltherapiesicherheit am Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung**

### **4.1.1 Häufigkeit und Relevanz der beobachteten AMTS-Risiken**

Bei mehr als der Hälfte der Patienten der untersuchten Studienpopulation (60,5%) konnte bei Krankenhausaufnahme ein vermeidbares Arzneimitteltherapierisiko festgestellt werden. In der internationalen Literatur unterliegt dieser Wert sehr starken Schwankungen, da er abhängig ist von der Art des untersuchten Patientenkollektivs sowie den erhobenen Arzneimitteltherapierisiken bzw. Medikationsfehlern. Robin E. Ferner beschrieb diese Problematik bereits in einer Arbeit aus dem Jahr 2009 [Ferner 2009]. In einer Studie von Dutton et al. aus dem Jahr 2003, in welcher Medikationsfehler als Dosierungsfehler, Interaktionen und Abweichungen von der ambulanten Medikation definiert wurden, wurden zum Beispiel 45,1% der Patienten mit mindestens einem Medikationsfehler in ein Krankenhaus aufgenommen [Dutton et al. 2003]. Eine Studie aus dem Jahr 2005 findet mit einem Anteil von 85% betroffener Patienten ein deutlich höheres Ergebnis [Midlov et al. 2005], wobei in dieser Arbeit ausschließlich Patienten im Alter über 65 Jahren berücksichtigt wurden. Diese nehmen häufig mehr Arzneimittel ein als jüngere Patienten und sind häufiger von Medikationsfehlern und unerwünschten Ereignissen betroffen [Saha et al. 2008]. Die vorliegende Untersuchung gibt einen Gesamtüberblick über die bei Krankenhausaufnahme auftretenden Risiken und Schäden. Hierdurch unterscheidet sie sich von einem Großteil der veröffentlichten Arbeiten, die sich häufig nur auf die durch den Patiententransfer verursachten Kommunikations- und Dokumentationsprobleme beziehen [Boockvar et al. 2011, Stewart und Lynch 2012].

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten ab einem Alter von 18 Jahren berücksichtigt, der Altersdurchschnitt lag bei 60 Jahren. Die Spanne der Anzahl einge-

nommener Arzneimittel reichte von 1 bis 21 Arzneimittel und betrug im Mittel 7,3 Arzneimittel pro Patient. Die in die Untersuchung einbezogenen Arzneimitteltherapierisiken wurden in Abschnitt 2.6 aufgeführt. Fehlende Arzneimittel trotz bestehender Indikation („errors of omission“) machten in dem untersuchten Patientenkollektiv 9,3% aller Arzneimittelrisiken aus. Die Gabe von Arzneimitteln ohne fortbestehende Indikation („errors of commission“) machte in der vorliegenden Arbeit einen Risikoanteil von 10,4% aus. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Studien. So hat eine Untersuchung von Lessard et al. aus dem Jahre 2006 ergeben, dass 16% der Medikationsdiskrepanzen zwischen dem Anamnesezeitpunkt und der Weiterverordnung der Arzneimittel festgestellt wurden, wobei jedes zweite Arzneimittel in der Weiterverordnung vergessen wurde [Lessard et al. 2006]. Zusätzlich zu diesen beiden Fehlerkategorien wurden weitere, bereits zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bestehende Fehlergruppen untersucht. Am häufigsten vertreten waren dabei Kontraindikationen (28,6%), Interaktionen (20,8%) und inadäquate Dosierungen (15,6%). Auch dies steht in Übereinklang mit publizierten Daten.

### **Geschlecht**

Insgesamt bestand das untersuchte Patientenkollektiv zu einem höheren Anteil aus Männern (56,3% vs. 43,7% Frauen). Weibliche Patienten waren jedoch häufiger von mindestens einem Arzneimitteltherapierisiko betroffen (64,3% vs. 57,8%).

Das Alter und die Zahl eingenommener Arzneimittel zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zu dem Risikoauftreten nach Geschlecht. So waren Frauen und Männer mit 60,2 bzw. 60,1 Jahren im Durchschnitt gleich alt. Bezüglich der Anzahl eingenommener Arzneimittel waren Frauen zwar vor allem im Bereich der hohen Polypharmazie ab 14 eingenommenen Arzneimitteln häufiger - jedoch nicht signifikant häufiger - betroffen als Männer. Insgesamt nahmen Frauen und Männer im Mittel nahezu gleich viele Arzneimittel ein (Frauen 7,2 AM vs. Männer 6,8 AM). In anderen Untersuchungen konnte bezüglich der Anzahl der Arzneimittel ein signifikanter Geschlechterunterschied nachgewiesen werden [Schuler et al. 2008]. Der Grund für Unterschiede in der Anzahl eingenommener Arzneimittel kann unter anderem in der Krankheitsverteilung und -intensität des untersuchten Patientenkollektivs liegen. Grymonpre et al. haben schon 1988 festgestellt, dass die untersuchten Frauen, die eine höhere Anzahl eingenommener Arzneimittel aufwiesen, auch unter signifikant mehr Krankheiten litten, als dies bei den untersuchten Männern der Fall war [Grymonpre et al. 1988]. Ob Frauen grundsätzlich ein höheres Krankheitspotential aufweisen als Männer wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht bewertet. Im Bereich der Organfunktionseinschränkung zeigen die Ergebnisse jedoch eine Über-

einstimmung mit der Aussage von Grymonpre et al. Insgesamt litten die untersuchten Patientinnen unter einer signifikant schlechteren Nierenfunktion im Vergleich zu der mittleren Nierenfunktionsleistung männlicher Patienten in der Untersuchungsgruppe (62,5 mL/min vs. 70,0 mL/min;  $p < 0,01$ ).

### **Anzahl Arzneimittel**

In verschiedenen Untersuchungen wurde die Polypharmazie (>5 Arzneimittel) als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Medikationsfehlern und unerwünschten Ereignissen herausgestellt [Hallas et al. 1992, Saha et al. 2008, Zopf et al. 2008]. In der vorliegenden Untersuchung nahmen die Patienten im Durchschnitt 7,3 Arzneimittel ein. Die im Mittel eingenommene Anzahl Arzneimittel kann also bereits der Polypharmazie zugeordnet werden. Insgesamt nahmen 69,5% der untersuchten Patienten fünf oder mehr Arzneimittel ein, so dass mehr als zwei Drittel aller Patienten von einem möglichen Risikoeinfluss der Polypharmazie betroffen waren. Aus den Befunden zum Zusammenhang der Arzneitherapierisiken und der Anzahl der Arzneimittel geht hervor, dass jeder Patient des Studienkollektivs mit einer Arzneimittelzahl von 13 Arzneimitteln oder mehr von mindestens einem vermeidbaren Arzneimitteltherapierisiko betroffen war. Der Zusammenhang war signifikant. Darüber hinaus nahmen Patienten mit Medikationsrisiko signifikant ( $p < 0,01$ ) mehr Arzneimittel ein (8,7 AM) als Patienten ohne Medikationsrisiko (4,8 AM). Dieser Zusammenhang verdeutlicht, dass der Überprüfung der Notwendigkeit jeder einzelnen Verordnung besondere Berücksichtigung zukommen muss. Um einen Überblick über den Einfluss der Arzneimittelzahl auf das Risikoverhältnis zu erlangen, wurden die einzelnen Risikokategorien in der vorliegenden Arbeit unabhängig voneinander betrachtet. In allen Risikokategorien mit Ausnahme des falschen/ungünstigen Wirkstoffs und des Teilbarkeitsfehlers lag die Anzahl der Arzneimittel bei den betroffenen Patienten signifikant häufiger bei fünf Arzneimitteln oder mehr und somit im Bereich der Polypharmazie. Es lassen sich in diesem Zusammenhang bestimmte Risikokategorien besonders hervorheben. So nahmen im Bereich der Dosierungsfehler alle Patienten mehr als fünf Arzneimittel ein. Im Bereich der Interaktionen waren es 92,5%, in der Kategorie „Arzneimittel ohne (fortbestehende) Indikation“ nahmen 96,3% der Patienten mehr als 5 Arzneimittel ein. In der Kategorie „Falscher/ungünstiger Wirkstoff“ waren es 92,9% der Patienten. Diese Ergebnisse finden sich auch in weiteren internationalen Studien [Agrawal et al. 2007, Beers et al. 1990, Schuler et al. 2008]. Die Verteilung der von Risiken betroffenen Patienten auf die einzelnen Kategorien der Arzneimittelzahl wurde genauer betrachtet. Dabei hat sich gezeigt, dass der Hauptanteil aller in den Risikokategorien betroffenen Patien-

ten mit Polypharmazie dem Bereich von 5 bis 14 Arzneimitteln zugeordnet werden konnten. Hierdurch zeigt sich, dass für eine spürbare Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit nicht ausschließlich die von Polypharmazie am stärksten betroffenen Patienten, sondern vor allem Patienten mit Polypharmazie Beachtung finden sollten.

### **Nierenfunktion**

In der vorliegenden Arbeit litten 37,9% der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme unter einer im Rahmen der Medikation zu berücksichtigenden Nierenfunktionseinschränkung von einer GFR  $<60\text{mL/min}$ . Mit steigendem Alter der Patienten fand sich eine signifikant schlechtere Nierenfunktion ( $p < 0,05$ ).

Der signifikante Einfluss einer schlechten Nierenfunktion auf Medikationsrisiken und unerwünschte Arzneimittelereignisse konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden [Hellden et al. 2009, Olivier et al. 2009]. Aus den Ergebnissen der Auswertung geht hervor, dass Patienten mit mindestens einem Arzneimitteltherapierisiko unter einer signifikant schlechteren Nierenfunktion litten, als Patienten ohne Arzneimitteltherapierisiko. Bei genauerer Betrachtung der Einzelrisiken lässt sich erkennen, dass vor allem in den Risikokategorien „zu hohe Dosierung“ und „Interaktionen“, aber auch in der Kategorie „unbegründet fehlendes Arzneimittel“ signifikant mehr Betroffene unter einer mindestens moderat eingeschränkten Nierenfunktion (GFR  $<60\text{mL/min}$ ) litten. Speziell in den Kategorien „zu hohe Dosierung“ und „Interaktionen“ muss der Verordner Informationen bezüglich einer Dosierung im Rahmen der vorliegenden Nierenfunktion beachten. Diese Hintergrundinformationen müssen entweder in elektronischen Verordnungs- und Prüfsystemen hinterlegt werden oder basieren auf dem bestehenden Wissen bzw. der Recherchearbeit des Prüfenden. In beiden Fällen ist die Berücksichtigung der Nierenfunktion ein wichtiger jedoch auch zeit- und arbeitsintensiver Faktor im Rahmen einer bestmöglichen Medikationsanamnese und -prüfung. Aus den Daten der einzelnen Nierenfunktionskategorien geht hervor, dass Patienten, die unter einem Nierenversagen (GFR  $<15\text{mL/min}$ ) litten, in 80% der Fälle von einem Arzneimitteltherapierisiko betroffen waren. Diese betroffenen Patienten verteilten sich jedoch auf lediglich vier der zehn untersuchten Arzneimitteltherapierisiken. „Arzneimittel ohne fortbestehende Indikation“ und „unbegründetes Fehlen von Arzneimitteln“ waren die wichtigsten Kategorien. In den weiterhin betroffenen Kategorien „Kontraindikationen“ und „Teilbarkeitsfehler“ waren lediglich 5% bzw. 12,5% der Betroffenen vertreten.

Die Mehrzahl der Arzneimitteltherapiesicherheitsprobleme im Zusammenhang mit der Nierenfunktion finden sich im Bereich der moderaten bis schweren Nierenfunktio-

onseinschränkungen bei einer GFR von 15 bis 59 mL/min. Hierfür konnten signifikante Zusammenhänge zum weiblichen Geschlecht, Alter und der Anzahl an eingenommenen Arzneimitteln nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass in einer bestmöglichen Medikationsanamnese und -prüfung die Nierenfunktion bei älteren weiblichen Patienten mit einer Einnahme von fünf Arzneimitteln oder mehr besonderer Berücksichtigung unterliegen sollte.

### **Alter**

Aus der Auswertung der Daten lässt sich ableiten, dass Patienten mit einem Arzneimitteltherapierisiko im Schnitt signifikant älter waren als Patienten ohne Arzneimitteltherapierisiko (62,1 vs. 55,3 Jahre,  $p < 0,01$ ). Dieser Unterschied kann jedoch nicht nur auf die Verordnung von potenziell altersinadäquaten Arzneimitteln zurückgeführt werden. Der Anteil an Arzneimitteltherapierisiken, die in der vorliegenden Arbeit aufgrund der Nichtbeachtung einer für Patienten über 65 Jahren nicht geeigneten Therapie zustande kamen, betrug 3,8%. Die Bewertung dieser Kategorie richtete sich nach den Angaben der im Jahre 2010 publizierten PRISCUS-Liste [Holt et al. 2010] (s. Abschnitt 2.6). Diese Kategorie gilt nur für Patienten über 65 Jahre. Der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von Medikationsproblemen ist jedoch auch in anderen Risikokategorien erkennbar. So waren signifikant mehr der von Arzneimitteln ohne fortbestehende Indikation und Interaktionen betroffenen Patienten über 65 Jahre alt. Mit 59,3% im Bereich der Arzneimittel ohne fortbestehende Indikation, 46,7% im Bereich Kontraindikation, 53,5% im Bereich der zu hohen Dosierung und 55% im Bereich der Interaktionen waren rund die Hälfte der betroffenen Patienten in den stärksten Risikobereichen über 65 Jahre alt und somit in einem Alter, in dem spezielle Anforderungen an eine medikamentöse Therapie gestellt werden müssen [Holt et al. 2010]. Der Faktor „Alter“ muss somit bei einer bestmöglichen Medikationsanamnese besonders berücksichtigt werden.

#### **4.1.2 Häufigkeit und Relevanz potenziell arzneimittelbedingter Schäden**

Die Häufigkeit von potenziell arzneimittelbedingten Schäden ist in hohem Maße abhängig von der in der Untersuchung verwendeten Definition dieser Ereignisse. Der Zusammenhang zwischen einer Arzneimitteltherapie und einem möglicherweise aus dieser Therapie resultierenden Schaden wird im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheitsforschung bisher uneinheitlich definiert [Aronson und Ferner 2005]. Ein

Großteil der Studien verwenden zur Darstellung die Definition der WHO<sup>8</sup>, nach der eine „unerwünschte Arzneimittelreaktion“ als eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel gesehen wird, welche bei einer im Rahmen der Prophylaxe, Diagnose oder Therapie angebrachten Dosierung aufgetreten ist [International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting 1972]. Die Auslegung dieser Definition in Abhängigkeit von der Zielsetzung der jeweiligen Studien und die Heterogenität im Studiendesign führen zu nur schwer vergleichbaren Ergebnissen [Chan 1992, Laroche et al. 2007, Mjorndal et al. 2002, Olivier et al. 2009, Passarelli et al. 2005]. Darüber hinaus haben Aronson et al. in ihrer Untersuchung bereits 2005 deutlich gemacht, dass die Definition der WHO Defizite aufweist. So werden zum Beispiel keine unerwünschten Arzneimittelereignisse berücksichtigt, die zwar unbeabsichtigt auftreten, jedoch nicht zu einer Schädigung führen [Aronson und Ferner 2005]. Eine umfassendere Definition wird durch die Arbeitsgruppe um Bates et al. geboten [Bates et al. 1995b]. Unerwünschte Arzneimittelereignisse als Schäden, die aus einer medizinischen Intervention mit einem Arzneimittel resultieren, schließen Schädigungen durch Medikationsfehler genauso ein, wie konventionelle Arzneimittelreaktionen (s. Kapitel 1). Die in der vorliegenden Arbeit als Arzneimitteltherapierisiken bezeichneten Medikationsfehler gemäß der Definition nach Bates wurden in ihrer Häufigkeit und Relevanz bereits vorgestellt. Im Folgenden soll die Häufigkeit und Relevanz der bei Bates et al. als unerwünschte Arzneimittelereignisse bezeichneten Schäden sowie deren Zusammenhang zur Arzneimitteltherapie diskutiert werden.

Grundlage der Beurteilung von Schäden als Ausdruck unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit ist die Herstellung eines Kausalzusammenhangs zu einem Arzneimittel als potenzielle Ursache der Schädigung. Aronson und Ferner beschreiben die Beantwortung zweier Fragestellungen als hilfreich:

- 1) Wie wahrscheinlich ist es, dass das Arzneimittel dieses unerwünschte Ereignis verursachen kann?
- 2) Wie wahrscheinlich ist es, dass das Arzneimittel in dem vorliegenden Fall für das Ereignis verantwortlich ist?

Die erste Fragestellung wird dabei als „generelles Problem“, die zweite Fragestellung als „spezifisches Problem“ bezeichnet [Aronson und Ferner 2005]. Für eine standardisierte Beurteilung von Zusammenhängen sind Algorithmen eine sinnvolle Vorgehensweise [Agbabiaka et al. 2008]. Es besteht jedoch die Problematik einer heterogenen Begriffsverwendung, weshalb für die Auswahl des in der vorliegenden

---

<sup>8</sup> WHO: World Health Organization



Arbeit eingesetzten Kausalitätsalgorithmus' nach Howard et al. zwei verschiedene Kriterien herangezogen wurden. Zum einen war aufgrund der Untersuchung von 200 Patienten mit im Mittel 6,5 berichteten oder aus Laborwerten vermuteten potenziell arzneimittelbedingten Schäden und 92% potenziell betroffenen Patienten eine zeitsparende Beurteilungsvariante notwendig. Zum anderen musste die in der vorliegenden Arbeit verwendete Definition eines unerwünschten Arzneimittelereignisses als entweder potenziell vermeidbare Folge eines Medikationsfehlers oder potenziell nicht vermeidbare Folge einer fehlerfreien Therapie im Anwendungsbereich des Algorithmus' liegen. Ereignisse mit wahrscheinlichem und sicherem Kausalzusammenhang wurden aufgrund der Stärke des Zusammenhangs im weiteren Verlauf als unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) gewertet (s. Abschnitt 2.7). Als Ergebnis der Kausalitätsbeurteilung wurden 9,4% der Kausalzusammenhänge als wahrscheinlich und 2,6% als sicher eingeschätzt. Die Bedeutung dieser Werte wird in der Betrachtung der von UAE betroffenen Patienten deutlich. 34,5% der untersuchten Patienten litten unter mindestens einem unerwünschten Arzneimittelereignis bei Krankenhausaufnahme. Dieses Ergebnis ist im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit ähnlichem Ansatz höher [Peyriere 2003]. Der Grund hierfür liegt in von der vorliegenden Untersuchung abweichenden Arbeitsabläufen. Während die Erhebung der unerwünschten Ereignisse bei Peyriere et al. durch einen Pharmaziestudenten erfolgte, wurde sie in der vorliegenden Untersuchung durch die oben genannte Doppelbeurteilung durch zwei Apotheker intensiviert. Übereinstimmungen bestehen bei der Einschätzung der Vermeidbarkeit. 68,1% der unerwünschten Ereignisse konnten in der vorliegenden Arbeit als vermeidbar eingestuft werden. Bei Peyriere et al. waren es 57,9%. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Notwendigkeit von Prozessen zur Erkennung und Behebung bestehender und Vermeidung neuer unerwünschter Arzneimittelereignisse.

Die Betrachtung des Schweregrades der unerwünschten Ereignisse gibt neben dem individuellen Patientenschaden einen Hinweis auf den ökonomischen Schaden unerwünschter Ereignisse. So erlitt jeder zweite von einem UAE betroffene Patient (50,7%) eine mäßige oder hohe Beeinträchtigung mit ggf. notwendiger ambulanter Behandlung, wobei 82,8% dieser Patienten unter einem vermeidbaren Ereignis litten. Es handelt sich somit um Patientenschädigungen, die hätten verhindert werden können und die zu einer notwendigen Behandlung des Patienten geführt haben. Welchen finanziellen Einfluss solche Ereignisse im deutschen Gesundheitsbereich haben, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Einen ersten Hinweis auf den finanziellen Schaden gibt eine deutsche Studie von Schneeweiss et al. aus dem Jahre 2002. 2,4% der untersuchten Patienten wurden aufgrund von UAE in ein

Krankenhaus aufgenommen. Für Deutschland wurden Kosten von über 400 Millionen Euro pro Jahr für arzneimittelbedingte Krankenhausaufnahmen berechnet [Schneeweiss et al. 2002]. In der vorliegenden Arbeit lagen bezogen auf das Gesamtkollektiv bei 1,0% der Patienten Ereignisse mit messbarem Zusammenhang zur Krankenhausaufnahme vor. Dieser geringe Anteil messbarer Zusammenhänge lässt sich von bisherigen Ergebnissen abgrenzen [Mjorndal et al. 2002, Pirmohamed et al. 2004, Schneeweiss et al. 2002] und kann zum einen durch die verwendeten Definition und Algorithmen, zum anderen durch das elektive, im universitären Umfeld begutachtete Kollektiv erklärt werden.

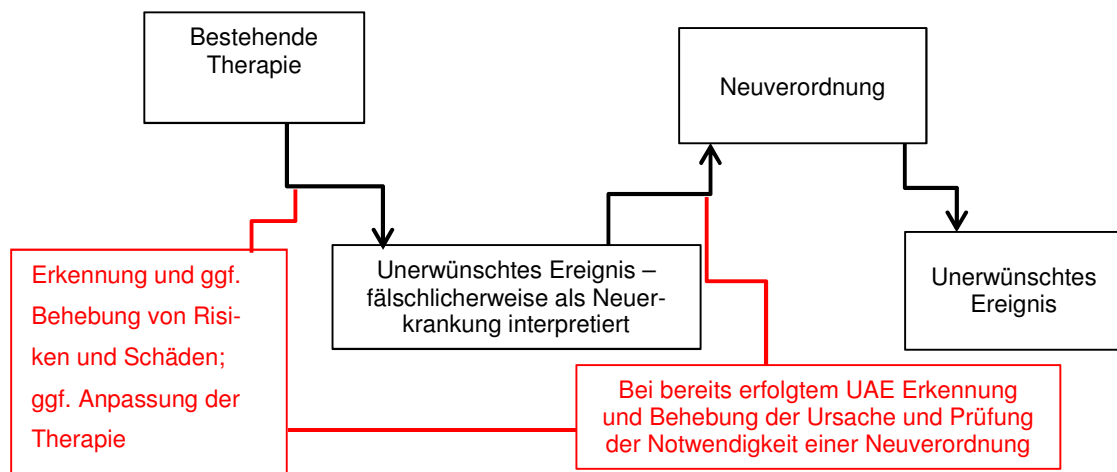
### ***Geschlecht***

Frauen waren in der Untersuchungsgruppe signifikant häufiger von unerwünschten Arzneimittelereignissen betroffen als Männer. Dieses Ergebnis findet sich in einer Studie von Zopf et al. wieder, in der Frauen ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimitteltherapierisiken bescheinigt wird [Zopf et al. 2008]. Definiert man ein unerwünschtes Arzneimittelereignis als potenzielle Folge eines Arzneimitteltherapierisikos, ist dieses Ergebnis nicht überraschend. Wie bereits beschrieben, litten Patientinnen in der Untersuchungsgruppe unter mehr Arzneimitteltherapierisiken als Patienten (s. Abschnitt 4.1.1), obwohl sie weder älter waren noch im Mittel signifikant mehr Arzneimittel einnahmen. Jedoch litten sie unter einer signifikant schlechteren Nierenfunktion. Bezüglich der Vermeidbarkeit der unerwünschten Ereignisse konnte kein signifikanter Geschlechterunterschied, jedoch aber zumindest eine Tendenz in Richtung des weiblichen Geschlechtes nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis führt zu der Annahme, dass Frauen stärker von inadäquater Arzneimitteltherapiesicherheit betroffen sind und somit deutlicher von Interventionsstrategien profitieren könnten, als Männer.

### ***Anzahl Arzneimittel***

Der Erhebungsfaktor Anzahl eingenommener Arzneimittel zeigt in der vorliegenden Untersuchung einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines unerwünschten Arzneimittelereignisses ( $p < 0,01$ ). Der Einfluss der Polypharmazie auf die Schädigung lässt sich aus dessen Einfluss auf das Auftreten von Medikationsrisiken ableiten. Patienten mit mehr als fünf Arzneimitteln leiden unter signifikant mehr Arzneimitteltherapierisiken und folgerichtig unter signifikant mehr arzneimittelbedingten Schäden. In diesem Zusammenhang ist die in Abschnitt 2.6 vorgestellte Verordnungskaskade nach Höggerer et al. interessant [Högerer et al. 2010]. Eine aufgrund von Polypharmazie risikoreiche Therapie resultiert häufig in einem uner-

wünschten Arzneimittelereignis. Konsequenz ist in diesem Fall zumeist eine weitere Erhöhung der Polypharmazie durch Neuverordnung, wodurch die Gefahr für unerwünschte Arzneimittelereignisse weiter steigt. Aus diesem Grund ist ein Anamnese- und Prüfverfahren notwendig, das die Arzneimitteltherapie auf Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit der Verordnungen hinterfragt (s. Abbildung 4.1.1). Zu diesem Zweck sind Informationen zu Behandlungsgründen, Therapieabläufen, Patientenfaktoren und Verträglichkeiten wichtig. Darüber hinaus steht die Anzahl eingenommener Arzneimittel in signifikantem Zusammenhang zum Schweregrad eines unerwünschten Arzneimittelereignisses. Wie andere Studien zuvor, kommt auch die vorliegende Arbeit zu dem Schluss, dass die Anzahl an Arzneimitteln aufgrund ihres Risiko- und Schädigungspotentials im Rahmen von Anamnese- und Prüfkonzepten einer intensiven Beurteilung unterzogen werden muss [Saha et al. 2008, Zopf et al. 2008].



**Abbildung 4.1.1: Verordnungskaskade, modifiziert nach [Höggerer et al. 2010]**

### ***Nierenfunktion***

Im Gegensatz zu ihrem Einfluss auf das Risikoauftreten konnte für die Nierenfunktion im Bereich der unerwünschten Arzneimittelereignisse kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Dies steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen anderer Studien [Hellden et al. 2009, Olivier et al. 2009]. Ein Grund für dieses Ergebnis liegt wahrscheinlich in der differenzierten Betrachtung der Risiken und Schäden. Wie bereits erläutert, zeigen die Risikoergebnisse einen signifikanten Einfluss der Nierenfunktion, wobei vor allem Patienten im Bereich der moderat eingeschränkten Nierenfunktion (GFR 30-59 mL/min) betroffen sind. Eine Schädigung durch dieses Defizit wäre eher bei stark eingeschränkter Nierenfunktion zu vermuten. Diese Patienten genießen möglicherweise eine sehr viel stärkere Überwachung durch den Arzt. Um den Übergang von einem Arzneitherapierisiko zu einer arzneimittelbedingten Schä-

digung aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion weiter zu minimieren, sollten vor allem die Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion als Nebendiagnose als Zielgruppe für eine Medikationsanamnese und -prüfung festgehalten werden.

### ***Alter***

Jeder dritte Patient mit einem unerwünschten Arzneimittelereignis in der Studienpopulation war über 65 Jahre alt (31,9%). Dieses Ergebnis liegt im internationalen Vergleich eher niedrig [Saha et al. 2008]. Als Ursache für das niedrigere Alter betroffener Patienten wird die Zusammensetzung des Patientenkollektivs vermutet. An Universitätskliniken versorgte Patienten sind aufgrund der Versorgungsstruktur und dem Krankheitsgrad auch in jüngeren Jahren von komplexerer, risikobehafteter Therapie betroffen. Auf die Vermeidbarkeit, den Schweregrad und den Zusammenhang zur Krankenhausaufnahme hatte das Alter der Patienten in der vorliegenden Untersuchung keinen Einfluss.

#### **4.1.3 Schädigungspotential von Arzneimitteltherapierisiken**

Neben der Erhebung und Beurteilung der bestehenden Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme am Universitätsklinikum Essen lag ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit darin, den Zusammenhang zwischen Risiken und Schäden zu untersuchen. Ziel dieses Vorhabens war es, Aussagen zur Vermeidung inadäquater Arzneimitteltherapiesicherheit treffen zu können, bevor es zu Risiken und Schäden kommt. Zu diesem Zweck wurde ein Vorgehen zur Beurteilung des Schädigungspotentials einzelner Arzneimitteltherapierisiken entwickelt. Ein solches Vorgehen ist bisher in der Literatur nicht publiziert. Insgesamt wurden 55,9% der in der Studienpopulation aufgetretenen unerwünschten Ereignisse durch ein untersuchtes Medikationsrisiko ausgelöst, d.h. als vermeidbar eingestuft. Die fünf Arzneimitteltherapierisiken mit dem häufigsten Zusammenhang zu einem unerwünschten Ereignis umfassten bereits 88,8% aller aufgetretenen UAE und verfügten somit über ein hohes Schädigungspotential. Hierbei handelte es sich um Kontraindikationen, Interaktionen, zu hohe Dosierungen, Arzneimittel ohne fortbestehende Indikation und potenziell inadäquate Arzneimittel für ältere Patienten. Die restlichen Risiken machten nur einen sehr geringen Anteil der UAE aus als Hinweis auf ein niedrigeres Schädigungspotential gewertet wurde. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde eine „Schädigungspyramide“ entwickelt, die eine abgestufte Beurteilung des Schädigungspotentials von hoch nach niedrig ermöglicht. 87,6% der von Arzneimitteltherapierisiken

betroffenen Patienten waren in der vorliegenden Untersuchung von einem dieser 5 Risiken mit hohem Schädigungspotential betroffen. Somit kann man sich im Rahmen der best-practise Medikationsanamnese und -prüfung auf diese 5 Risiken konzentrieren, um einen Großteil Schäden zu vermeiden.

## **4.2 Bestmögliche Medikationsanamnese und -prüfung**

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung und Testung eines bestmöglichen Anamnese- und Prüfkonzeptes ohne elektronische Unterstützung, das die in Abschnitt 2.4 geschilderten Anforderungen erfüllt. Auf Basis dieser aus der Literatur abgeleiteten Zweckbestimmungen wurde zunächst ein Format entwickelt, dessen Inhalt in Abschnitt 3.2 vorgestellt wurde. Intellektuelle Arbeitskonzepte gelten im Bereich der Medikationserfassung und -überprüfung als zeitintensiv und erfordern ein immenses pharmakologisches und pharmakotherapeutisches Wissen des Prüfenden [Grandt et al. 2005]. Im Sinne einer der individuellen Situation angemessenen Abwägung der Intensität der Medikationsanamnese und -prüfung wurden die zu erhebenden Parameter in ein Stufenkonzept eingearbeitet. Die Erfassung der Informationen der Stufe I soll den Zweck der Dokumentation der Patienten- und Arzneimittelangaben zur Vermeidung von Abweichungen erfüllen. Die Angaben der Stufe II und III sollen eine Prüfung der Medikation auf Risiken und potenzielle Schäden sowie eine adäquate Neuverordnung ermöglichen.

In der Routineversorgung werden dem intellektuellen Ansatz elektronische Verordnungs- und Prüfkonzepte entgegen gestellt, da diese als zeitsparende, arbeitserleichternde und qualitativ hochwertige Alternative angesehen werden [Bates et al. 1999]. Die Einführung eines elektronischen Verordnungs- und Prüfsystems alleine reicht jedoch nicht aus, um die Arzneitherapiesicherheit zu steigern. Die fachliche Einschätzung des individuellen Patientenfalls kann hierdurch nicht ersetzt werden [Boockvar et al. 2011]. Um einen Eindruck bezüglich der Verwendbarkeit des Anamnese- und Prüfansatzes mit beziehungsweise ohne elektronische Unterstützung zu bekommen, wurde der Zeitbedarf zur Bearbeitung der beiden Ansätze durch die Autorin verglichen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter zeitlicher Vorteil der Bearbeitung mit Hilfe des elektronischen Verordnungs- und Prüfsystems RpDoc® (98 vs. 35 Min,  $p < 0,01$ ). Der Zeitvorteil des elektronischen Systems lag nicht so sehr bei der Erhebung der Daten, sondern bei der Überprüfung der Medikation sowie der Umsetzung auf die erste stationäre Verordnung. Grund hierfür ist zum einen der Aufwand des Prüfers, sich alle für eine den aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende Prüfung notwendigen Informationen zu beschaffen.

Dies muss im Rahmen des intellektuellen Ansatzes durch Recherche geschehen, während ein elektronisches System die notwendigen Informationen zu jedem Arzneimittel direkt zur Verfügung stellt. In beiden Fällen muss eine pharmazeutische und pharmakologische Überprüfung der Informationen erfolgen. Ein anderer Grund für den Unterschied im Zeitbedarf liegt in dem Zeitaufwand, den eine Umsetzung der geprüften Medikation auf die klinikinterne Hausliste bedarf. Dies geschieht mithilfe der elektronischen Unterstützung und der dort hinterlegten Hausliste innerhalb kürzester Zeit, während der Zeitbedarf einer Umsetzung per Hand von den Kenntnissen des Prüfenden bezüglich der Hausliste abhängig ist. Die Zeitersparnis für Stationsärzte dürfte daher noch relevant größer sein als in der Studie für eine mit der Hausliste vertraute Pharmazeutin ermittelt.

Die Komplexität individueller Patientenfälle wird beim intellektuellen Ansatz durch die Komplexität in der Beschaffung aller notwendigen Informationen verstärkt. Trotz dieser Ergebnisse ist die Entwicklung anwendungsfreundlicher intellektueller Konzepte notwendig, da nicht alle Krankenhäuser über die logistischen und finanziellen Mittel zur Einführung einer elektronischen Unterstützung verfügen. Mit Hilfe der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wie der Erkenntnis des verminderten Risikoauftritts in Randgruppen sowie der Entwicklung der Schädigungspyramide (s. Abschnitt 4.1) wird gezeigt, welche Aspekte im Rahmen einer bestmöglichen Medikationsanamnese und -prüfung Beachtung finden müssen. Diese essentiellen Erhebungsparameter sind in Tabelle 3.5.1 in Abschnitt 3.5 dargestellt.

## **4.3 Konsequenzen für die Routineversorgung**

### **4.3.1 Bedeutung der Ergebnisse für die Entwicklung risikominimierender Strategien**

In der durchgeführten Untersuchung konnte das Ausmaß unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit am Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung aufgezeigt werden. Die erhobenen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass zur Optimierung der Arzneimitteltherapie zum Aufnahmezeitpunkt an deutschen Krankenhäusern neue Konzepte der Informationserhebung und -verarbeitung notwendig sind. Zu dieser Schlussfolgerung gibt es bereits verschiedene Ansätze [jointcommission.org; Safer Health Care Now!]. Etabliert hat sich in diesem Zusammenhang vor allem der Begriff des „medication reconciliation“, der Abgleich der ambulanten Vormedikation mit der stationären Verordnung und die Vermeidung von Abweichungen. In dieser Arbeit konnte dargelegt werden, dass durch diesen reinen Abgleich

der Medikation die Anforderungen an eine Medikationsanamnese und -prüfung nicht erfüllt werden. Anhand der Erhebung und Beurteilung von Häufigkeit und Art der Arzneimitteltherapierisiken sowie der arzneimittelbedingten Schädigungen konnte gezeigt werden, dass über eine Dokumentation der Medikation hinaus eine Prüfung zur Erkennung und Behebung unzureichender Arzneimitteltherapiesicherheit erfolgen muss. Des Weiteren ließ sich festlegen, welche patienten- und therapiebezogenen Faktoren zur Erkennung und Behebung vermeidbarer Arzneimittelrisiken und -schäden von besonderer Bedeutung sind. „Traditionell“ durchgeführte Anamnesen sind bisher häufig nicht ausreichend und unvollständig. Neuverordnungen bauen häufig auf einer inadäquaten Informationsgrundlage auf [Andersen et al. 2003]. Hervorzuheben ist die Beachtung besonderer Risikoparameter bzw. Risikopatienten [Henkel 2012]. Zu dieser Schlussfolgerung führen auch die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse. Die Arzneimitteltherapie der Patienten mittleren Alters, mittlerer Arzneimittelzahl und mittlerer Nierenfunktion enthält häufiger Risiken, deren Existenz auf eine unzureichende Sorgfalt in der Überprüfung der Medikation schließen lassen. An dieser Stelle muss ein Anamnese- und Prüfstandard ansetzen, indem die für die Therapie verantwortliche Person in der Aufgabe der Arzneimitteltherapieerhebung und der Sicherheitsprüfung unterstützt wird. Anamnese- und Prüfkonzepte sollten darüber hinaus in der Lage sein die Kommunikation unter den Prozessbeteiligten zu verbessern.

Elektronische Systeme sind aufgrund der zeitnahen Verfügbarkeit pharmazeutischer und medizinischer Informationen sowie der schnellen Datenübertragung sehr hilfreich. Außerdem stehen alle Informationen und Angaben zur Verordnung dem Pflegepersonal vollständig und in einer strukturierten und gut lesbaren Form zur Verfügung. Durch den Einsatz elektronischer System kann die Vollständigkeit des Erkennens relevanter Risiken verbessert werden, insbesondere da nicht alle Ärzte und alle Fachrichtungen über gleichermaßen gute Kenntnisse der Arzneitherapie verfügen können. Internationale Studien haben jedoch ebenso wie die vorliegende Arbeit gezeigt, dass unabhängig von der Art des gewählten Hilfsmittels die Notwendigkeit der vollständigen Erhebung der Informationen im Patientengespräch besteht [Balon und Thomas 2011, Moore et al. 2011]. Aus diesem Grund sind die in der vorliegenden Arbeit erlangten Kenntnisse zur Frage, welche Informationen effektiv zu einer Verbesserung des Risiko- und Schadensaufkommens beitragen, wichtig.

#### **4.3.2 Umsetzung der Anforderungen an eine bestmögliche Medikationsanamnese und -prüfung**

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit geht hervor, dass standardisierte Konzepte einer bestmöglichen Medikationsanamnese und -prüfung sinnvoll und notwendig sind, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Universitätsklinik Essen in hohem Maß von potenziell vermeidbaren Arzneimitteltherapierisiken (60,5%) und arzneimittelbedingten Schäden (34,5%) betroffen waren. Das bei 86,9% der von einem UAE betroffenen Patienten eine Vermeidbarkeit unmittelbar festgestellt werden konnte verdeutlicht den Handlungsbedarf. Ein Ansatz für die Verbesserung der Situation ist die Entwicklung eines bestmöglichen Anamnese- und Prüfstandards. Aufgrund der Komplexität der Prozessabläufe kann zur Entwicklung eines effektiven Konzeptes eine Fokussierung der zu erhebenden Informationen erfolgen. Hierzu liefern die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse erstmalig eine evidenzbasierte Hilfestellung. So konnte auf Grundlage der Untersuchung der von Risiken und Schäden betroffenen Patienten gezeigt werden, dass Frauen häufiger von Medikationsrisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden betroffen sind als Männer. Sie sollten in der Entwicklung von Sicherheitskonzepten besonders berücksichtigt werden. Darüber hinaus konnte dargelegt werden, dass Patienten mit einem Arzneimittelrisiko älter sind und eine schlechtere Nierenfunktion haben. Auch die Anzahl der eingenommenen Arzneimittel hatte einen signifikanten Einfluss auf die Risiko- sowie die Schadensverteilung. Die von Medikationsrisiken betroffenen Patienten waren in der Mehrzahl der Fälle den mittleren Kategorien dieser Patientencharakteristika zuzuordnen. Anamnese- und Prüfkonzepte sollten sich dementsprechend nicht primär auf schwerbetroffene Patienten spezieller Fachbereiche wie der Nephrologie konzentrieren, da diese im Rahmen ihrer spezialisierten Therapie enger betreut werden. Es sollte hauptsächlich der Großteil der Patienten beachtet werden, der keine intensivisierte und spezialisierte medikamentöse Betreuung erfährt.

Die Auswertung der Ergebnisse der Risikoverteilung bei Krankenhausaufnahme hat gezeigt, dass die in der Zielsetzung definierte dreifache Zweckbestimmung einer Anamnese erfüllt werden muss. Die erste Anforderung, die Dokumentation der patienten- und medikationsbezogenen Angaben zur Vermeidung von Abweichungen, ist als Grundvoraussetzung zu sehen, um die zweite und dritte Anforderung, die Prüfung zur Erkennung und Behebung von Arzneimitteltherapierisiken und -schäden sowie die adäquate Neuverordnung, zu erreichen. Die Erkenntnisse zur Vermeidbarkeit unerwünschter Arzneimittelereignisse und -schäden haben gezeigt, dass die



Erkennung und Behebung der Risiken und Schäden möglich und unbedingt notwendig ist. Art und Umfang der zu erfragenden Informationen eines bestmöglichen Anamnesekonzeptes lassen sich aus der genannten dreifachen Zweckbestimmung sowie den in dieser Arbeit festgestellten Medikationsrisiken und arzneimittelbedingten Schäden ableiten. Auf diesem Weg wurde ein dreistufiges Konzept einer bestmöglichen Medikationsanamnese und -prüfung entwickelt (s. Kapitel 3.2.3). Mit der Bearbeitung des entwickelten Prozesses erfüllt die therapieverantwortliche Person die zur Verbesserung und Aufrechterhaltung der in der Arzneimitteltherapiesicherheit gestellten Anforderungen. Darüber hinaus vermittelt der entwickelte Standard ein Gefühl für die arzneimittelbezogene Situation des Patienten zum Aufnahmezeitpunkt. Dies wird vor allem durch die Festlegung einer „Schädigungspyramide“ möglich, in welcher die untersuchten Medikationsrisiken abgeleitet aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach ihrem Schädigungspotential eingeteilt wurden. Durch diese Differenzierung wird deutlich, dass Kontraindikationen, Interaktionen, inadäquate Dosierungen, inadäquate Therapien älterer Patienten über 65 Jahre sowie fehlende Arzneimittel trotz zwingender Indikation ein hohes Schädigungspotential für den Patienten entfalten können. Folglich sollte eine bestmögliche Medikationsanamnese und -prüfung diese Medikationsrisiken in jedem Fall berücksichtigen. Für eine Prüfung auf die fünf schädlichsten Medikationsrisiken sind Informationen aller drei Stufen des entwickelten Anamnesestandards notwendig. Die Erhebung und Verarbeitung dieser ausgewählten Informationen führt bereits zu einer Erkennung eines Großteils (88,8%) aller durch Medikationsrisiken verursachten UAE. Diese erstmaligen Erkenntnisse über die Risiko- und Schadensverteilung bei Aufnahme in ein Universitätsklinikum sind sehr wichtig, da der Mangel an Zeit häufig der limitierende Faktor für die Durchführung von Medikationsanamnesen und -prüfungen darstellt. Dies führt dazu, dass wenig bis keine Ansätze zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit verfolgt werden. Die Folgen in Form arzneimittelbedingter Patientenschäden konnten in der vorliegenden Untersuchung deutlich hervorgehoben werden.

Neben der Entwicklung eines bestmöglichen Anamnese- und Prüfprozesses wurde an dieser Stelle eine Untersuchung und Bewertung der rein intellektuellen sowie der elektronisch unterstützten intellektuellen Prozessbearbeitung vorgenommen. Als Ergebnis lässt sich ein deutlicher zeitlicher und inhaltlicher Vorteil des elektronischen Ansatzes in der Bearbeitung von Medikationsanamnese und -prüfung hervorheben. Dieser Vorteil konnte vor allem beim Zeitbedarf für die Beschaffung von Prüfungsinformationen und der Umsetzung auf die Hausmedikation festgestellt werden. Bezüglich der Ergebnisqualität erlauben die Studienbedingungen keine Übertragung auf

die Routineversorgung. Gründe hierfür waren die pharmakologische und pharmakotherapeutische Ausbildung der prüfenden Apothekerin sowie die unter Studienbedingungen mögliche intensiven Fallbearbeitungen. Eine Studie von Glassman et al. aus dem Jahr 2002 hat gezeigt, dass im Routinebetrieb selbst erfahrene Ärzte ohne elektronische Arzneitherapiesicherheitsprüfung nur jedes zweite vermeidbare Medikationsrisiko erkennen [Glassman et al. 2002]. Die Arbeit belegt auch, dass bei chirurgischen Patienten die Notwendigkeit der Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung ebenso besteht, wie bei internistischen Patienten. Insgesamt haben sich elektronische Systeme zur Unterstützung von Verordnung und Prüfung von Arzneimitteln in der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit als empfehlenswert erwiesen. Sie stellen im Rahmen einer komplexen Arzneimittelversorgung von Patienten sinnvolle Werkzeuge zur Arbeitserleichterung und Qualitätssicherung dar. Es erfolgt jedoch lediglich eine Unterstützung der intellektuellen Leistung des Prüfenden, dessen Fachwissen zur Beurteilung der Medikation ebenso gefragt bleibt, wie bei rein intellektuellen Ansätzen.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnten Art und Häufigkeit der Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden bei der Krankenhausaufnahme am Universitätsklinikum Essen dargestellt und die Notwendigkeit von Konzepten zur Erkennung und Behebung inadäquater Arzneimitteltherapiesicherheit belegt und diese entwickelt werden. 60,5% der untersuchten Patienten litten bei Aufnahme unter einem potenziell vermeidbaren Arzneimitteltherapierisiko. Am häufigsten traten Fehler auf bei Berücksichtigung von Kontraindikationen (28,6%), Interaktionen (20,8%) und Dosierung (15,6%). Patienten der mittleren Alterskategorie (65-79 Jahre), einer mittleren Anzahl an Arzneimitteln (5-15 AM) sowie einer mittleren Nierenfunktionseinschränkung (15-59 mL/min) waren dabei am häufigsten von Arzneimitteltherapierisiken betroffen. Ein Drittel der Patienten (34,5%) litt außerdem unter einem unerwünschten Arzneimittelereignis (UAE) bei Krankenhausaufnahme. 68,1% dieser Ereignisse konnten als vermeidbar eingestuft werden. Für die Anzahl eingenommener Arzneimittel konnte ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten eines unerwünschten Arzneimittelereignisses nachgewiesen werden. Frauen waren häufiger von Arzneimittelrisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden betroffen. 1% der untersuchten Krankenhausaufnahmen war durch UAE-bedingt und vermeidbar.

Mit Hilfe des Zusammenhangs zwischen Arzneimitteltherapierisiken und potenziell arzneimittelbedingten Schäden konnte eine „Schädigungspyramide“ zur Einschätzung des Schädigungspotentials von Medikationsrisiken entwickelt werden. Den Medikationsrisiken Kontraindikation, Interaktion, inadäquate Dosierung, inadäquate Therapie für Patienten über 65 Jahren und fehlender Therapie konnte dabei ein hohes Schädigungspotential zugeordnet werden, wobei 87,6% der Patienten mit Risiko von mindestens einem dieser fünf Risiken betroffen war. Bei 38,8% der Patienten war bereits eine Schädigung in Form eines unerwünschten Arzneimittelereignisses eingetreten. Mit Hilfe dieser Ergebnisse konnte der für eine bestmögliche Medikationsanamnese und -prüfung notwendige Inhalt in einem Stufenkonzept genauer beschrieben werden. Im Vergleich intellektueller und elektronisch-intellektueller Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung hat sich herausgestellt, dass eine elektronische Unterstützung zu einer Zeiteinsparung von 62% führt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. (1972): International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 498:1-25., 1-25,
2. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E.(2008): Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf 31, 21-37,
3. Agrawal A, Wu W, Khachewatsky I.(2007): Evaluation of an electronic medication reconciliation system in inpatient setting in an acute care hospital. Stud Health Technol Inform 129, 1027-31,
4. Andersen SE, Pedersen AB, Bach KF.(2003): Medication history on internal medicine wards: assessment of extra information collected from second drug interviews and GP lists. Pharmacoepidemiol Drug Saf 12, 491-8,
5. Aronson JK, Ferner RE.(2005): Clarification of terminology in drug safety. Drug Saf 28, 851-70,
6. Balon J, Thomas SA.(2011): Comparison of hospital admission medication lists with primary care physician and outpatient pharmacy lists. J Nurs Scholarsh 43, 292-300,
7. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L.(1995a): Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 10, 199-205,
8. Bates DW, Cohen M, Leape LL, Overhage JM, Shabot MM, Sheridan T.(2001): Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. J Am Med Inform Assoc 8, 299-308,
9. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, .(1995b): Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA 274, 29-34,
10. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, Boyle D, Leape L.(1999): The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. J Am Med Inform Assoc 6, 313-21,
11. Beers MH.(1997): Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 157, 1531-6,
12. Beers MH, Munekata M, Storrie M.(1990): The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons. J Am Geriatr Soc 38, 1183-7,
13. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC.(1991): Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med 151, 1825-32,
14. Boockvar KS, Santos SL, Kushniruk A, Johnson C, Nebeker JR.(2011): Medication reconciliation: barriers and facilitators from the perspectives of resident physicians and pharmacists. J Hosp Med 6, 329-37,

15. Chan AH, Garratt E, Lawrence B, Turnbull N, Pratapsingh P, Black PN.(2010): Effect of education on the recording of medicines on admission to hospital. *J Gen Intern Med* 25, 537-42,
16. Chan TYK.(1992): Adverse reactions to drugs as a cause of admissions to a general teaching hospital in Hong Kong. *Drug Safety* 7, 1992,
17. Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R.(1992): Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *BMJ* 305, 694-6,
18. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, Etchells EE.(2005): Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 165, 424-9,
19. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, Schneider TH, Levy M, Hahn EG, Brune K.(2003): Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: Dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Safety* 26, 353-62,
20. Ferner RE.(2009): The epidemiology of medication errors: the methodological difficulties. *Br J Clin Pharmacol* 67, 614-20,
21. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC.(1987): Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 79, 718-22,
22. Gassmann KG, Tumena T, Schlee S, Garner C, Kieslich B, Kraft J, Schwab M, Sieber C, Stobbe A, Trogner J.(2012): [Implementation and results of a geriatric medication database]. *Z Gerontol Geriatr* 45, 455-61,
23. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A.(2002): Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 40, 1161-71,
24. Grandt D, Braun C, Hauser W.(2005): [Frequency, relevance, causes of and strategies for prevention of medication errors]. *Z Gerontol Geriatr* 38, 196-202,
25. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR.(1988): Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 36, 1092-8,
26. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Birger Jensen K, Davidsen O, Frandsen NE, Hagen C, Andersen M, Frolund F, Kromann-Andersen H, Schou J.(1992): Drug related admissions to medical wards: A population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 33, 61-8,
27. Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Schou J, Kromann-Andersen H, Frolund F.(1993): Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. *Eur J Clin Pharmacol* 45, 199-203,
28. Hallas J, Harvard B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, Damsbo N.(1990): Drug related hospital admissions: The role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 228, 83-90,

29. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D.(2011): Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 171, 1013-9,
30. Hellden A, Bergman U, Von Euler M, Hentschke M, Odar-Cederlof I, Hlen O.(2009): Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: A retrospective study. *Drugs and Aging* 26, 595-606,
31. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA.(2010): Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107, 543-51,
32. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M.(2003): Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 12, 280-5,
33. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L.(2007): Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 63, 177-86,
34. Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De Boer A.(2000): The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 49, 597-603,
35. Lessard S, DeYoung J, Vazzana N.(2006): Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm* 63, 740-3,
36. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.(1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461-70,
37. Levy M, Mermelstein L, Hemo D.(1982): Medical admissions due to noncompliance with drug therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 20, 600-4,
38. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J.(2005): Errors in the medication process: Frequency, type, and potential clinical consequences. *International Journal for Quality in Health Care* 17, 15-22,
39. Mannesse CKD.(2000): Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 29, 2000,
40. Midlov P, Bergkvist A, Bondesson A, Eriksson T, Hoglund P.(2005): Medication errors when transferring elderly patients between primary health care and hospital care. *Pharm World Sci* 27, 116-20,
41. Mjorndal T, Boman MD, Hagg S, Backstrom M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R.(2002): Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11, 65-72,
42. Moore P, Armitage G, Wright J, Dobrzanski S, Ansari N, Hammond I, Scally A.(2011): Medicines reconciliation using a shared electronic health care record. *J Patient Saf* 7, 148-54,

43. Mosteller RD.(1987): Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317, 1098,
44. Nelson KM, Talbert RL.(1996): Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 16, 701-7,
45. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M.(2009): Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: A prospective survey. *Drugs and Aging* 26, 475-82,
46. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A.(2005): Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 22, 767-77,
47. Peyriere HC.(2003): Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 37, 01,
48. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM.(2004): Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 329, 15-9,
49. Saha L, Pandhi P, Malhotra S, Sharma N.(2008): Adverse Drug Event (ADE) related medical emergency department visits and hospital admissions: A prospective study from a north India referral India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2, 600-4,
50. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J.(2002): Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 58, 285-91,
51. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M.(2008): Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 120, 733-41,
52. Schumock GT, Thornton JP.(1992): Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 27, 538,
53. Seden K, Kirkham JJ, Kennedy T, Lloyd M, James S, McManus A, Ritchings A, Simpson J, Thornton D, Gill A, Coleman C, Thorpe B, Khoo SH.(2013): Cross-sectional study of prescribing errors in patients admitted to nine hospitals across North West England. *BMJ Open* 3, e002036,
54. Senst BL, Acheson LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, Raybon SJ, Bates DW.(2001): Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 58, 1126-32,
55. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE.(1994): Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 19, 341-7,
56. Stausberg J, Hasford J.(2011): Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res* 11, 134,

57. Stewart AL, Lynch KJ.(2012): Identifying discrepancies in electronic medical records through pharmacist medication reconciliation. J Am Pharm Assoc (2003 ) 52, 59-66,
58. Strunk LB, Maison AW, Steinke D.(2008): Impact of a pharmacist on medication reconciliation on patient admission to a veterans affairs medical center. Hosp Pharm 43, 643-9,
59. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS.(2007): Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 50, 169-80,
60. Vira T, Colquhoun M, Etchells E.(2006): Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. Qual Saf Health Care 15, 122-6,
61. Witherington EM, Pirzada OM, Avery AJ.(2008): Communication gaps and readmissions to hospital for patients aged 75 years and older: observational study. Qual Saf Health Care 17, 71-5,
62. Wurm S, Wiest M, Tesch-Romer C.(2010): [Theories on aging and health: what do aging and old age mean and what constitutes a good life in old age?]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 53, 498-503,
63. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H.(2008): Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: A prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. Drug Safety 31, 789-98,

#### ***Zusätzliche Literaturstellen:***

64. Högger, P., Strehl E. (2010): Repetitorium Klinische Pharmazie; Eschborn: Govi Verlag; S. 189-195
65. Grandt, D., Müller-Oerlinghausen, B. (2004): Anforderungen an die medizinischen Daten. Deutsches Ärzteblatt 30, A2102-A2105
66. Kuschinsky G (1975): Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung; 7. Auflage. Stuttgart:Thieme Verlag; S. 715
67. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Guideline 1, Definitions and Stages of Chronic Kidney Disease, Online-Publikation [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm)
68. Schütze L, Schneemann H. (2007): Elektronische Verordnung im Krankenhaus – Elektronische Verordnungssysteme im Vergleich. Krankenhauspharmazie 28, 328-42





Therapieänderungen in den letzten 4-6 Wochen vor Aufnahme			
abgesetzt: > pausiert: P geänderte Dosis/Frequenz: D/F	}	Änderungsart: Veranlassung durch: Arzt (A) / Patient (PA)	Begründung/Details
Präparat/Wirkstoff			

unzureichende Verträglichkeit der Therapie

Symptom	ggf. vermutete(-s) Arzneimittel
<input type="checkbox"/> Schwindel/Sturzneigung	
<input type="checkbox"/> Obstipation	

Therapietreue des Patienten

☐ weitgehende Befolgung des ärztlichen Therapiekonzeptes

☐ eigenmächtige Abweichung vom ärztlichen Therapiekonzept

unzureichende Wirksamkeit der Therapie

Präparat/Wirkstoff	Bemerkung

Ausmaß	Bemerkung/Begründung (a. - e. bzw. Freitext)										
zu wenig/selten eingenommen: ↓ zu viel/häufig eingenommen: ↑ gar nicht eingenommen: Ø	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">Präparat/Wirkstoff</th> <th style="width: 50%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td></td></tr> <tr><td> </td><td></td></tr> <tr><td> </td><td></td></tr> <tr><td> </td><td></td></tr> </tbody> </table>	Präparat/Wirkstoff									
Präparat/Wirkstoff											
	a) Vergessen b) mangelndes Therapieverständnis c) (vermutete) Nebenwirkungen d) Zweifel an der Notwendigkeit e) Zweifel an der Wirksamkeit										

zu klärende Probleme/Fragen

## 7.2 Abkürzungsverzeichnis

AM	Arzneimittel
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDS-System	elektronische Verordnungsunterstützung (Clinical Decision Support)
CPOE-System	elektronisches Verordnungssystem (Computerized Physician Order Entry)
FI	Fachinformation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KIS	Krankenhausinformationssystem
NKF KDOQI	Initiative der nationalen Nierenorganisation der USA zur Entwicklung und Implementierung von Praxisleitlinien bei eingeschränkter Nierenfunktion (National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative)
MDRD-Formel	Modification of Diet in Renal Disease – Formel
NCC MERP	Zusammenschluss aus 27 US-amerikanischen Organisationen mit dem Ziel der vollständigen Vermeidung von Medikationsfehlern (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention)
NF	Nierenfunktion
OTC	verschreibungsfreie, apothekenpflichtige Arzneimittel (Over-the-Counter)
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAR	Unerwünschte Arzneimittelreaktion
UE	Unerwünschtes Ereignis
UOC	Unfall-/Orthopädische Chirurgie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## 8 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Daniel Grandt. Die Bearbeitung der Untersuchung zur Arzneimitteltherapiesicherheit unter seiner Leitung war eine große Chance für mich und hat mich sowohl beruflich als auch persönlich sehr geprägt. Ich danke ihm sehr für die Überlassung des höchst interessanten Promotionsthemas, die Möglichkeit der Präsentation auf Kongressen und Vorträgen, die Diskussion, Durchsicht und Korrektur der Ergebnisse sowie die fachliche und persönliche Unterstützung. Das Thema Arzneimitteltherapiesicherheit ist mir eine Herzensangelegenheit geworden.

Bei Herrn Dr. Hubert Schneemann möchte ich mich herzlichst für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und -mitteln am Universitätsklinikum, den Einblick in die Abläufe der Klinikapotheke und die Unterstützung bei Vorträgen, Kongressen, der Zusammenarbeit mit den beteiligten Berufsgruppen sowie der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit bedanken. Er hat mir stets mit Rat, Tat und einem offenen Ohr zur Seite gestanden.

Meinem Projektkollegen Wilko von Klüchtzner möchte ich danken für die lange und intensive Zusammenarbeit innerhalb des AMTS-Projektes.

Ebenso erwähnen möchte ich auch alle meinen lieben Kolleginnen und Kollegen der Apotheke der Universitätsklinik Essen, die mich mit jedem lieben Wort, jedem Kaffee und jedem schönen Arbeitstag unterstützt haben. Es war eine tolle Zeit.

Vielen lieben Dank an Frau Dr. Verena Stahl für die viele Zeit, die sie mit Korrekturlesen dieser Arbeit verbracht hat. Ihre Tipps haben mir den Weg zu einem erfolgreichen Abschluss der Promotion geebnet.

Meinen Eltern Wolfgang und Martina van Bömmel-Wegmann danke ich von ganzem Herzen für ihr Vertrauen sowie ihre Unterstützung und Förderung bei der Verfolgung meiner Ziele. Durch sie wurde dies alles erst ermöglicht.

In tiefster Dankbarkeit verbunden bin ich Rafaele Bremer-Hilsmann und Dr. Jürgen Hilsmann für ihre unermüdliche Unterstützung und ihren unerschütterlichen Glauben an mich. Sie haben großen Anteil an meinem Weg.

Abschließend möchte ich mich für jegliche Unterstützung meiner Freunde bedanken. Sie haben mich darin unterstützt festen Boden unter den Füßen zu behalten, meine Ziele nicht aus den Augen zu verlieren und mir Freude und Optimismus zu bewahren. Ich wünsche sie mir auch in Zukunft stets an meiner Seite.

Düsseldorf, im Oktober 2013

Stefanie van Bömmel-Wegmann

## **9      Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.